

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 873**

51 Int. Cl.:

**C07D 319/20** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009** **E 09790493 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013** **EP 2326635**

54 Título: **Nuevos derivados de sulfamida sustituidos**

30 Prioridad:

**22.07.2008 US 82654 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.12.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MCCOMSEY, DAVID, F. y**  
**PARKER, MICHAEL, H.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 434 873 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

Nuevos derivados de sulfamida sustituidos

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

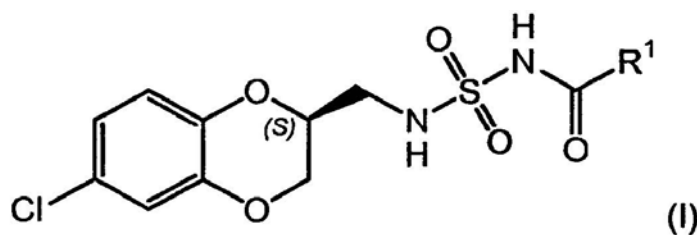
La presente invención está dirigida a nuevos derivados de sulfamida sustituidos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados y al uso de dicha forma de derivados en el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión, epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa, trastornos relacionados con los lípidos; migraña, obesidad, dolor; abuso de sustancias y como agentes neuroprotectores. La presente invención está dirigida además a un proceso para la preparación de los nuevos derivados de sulfamida sustituidos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La Publicación de Patente US Us2006-0041008 A1, publicada el 23 de Febrero del 2006 divulga derivados de sulfamida benzo-fusionados útiles para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados; la Publicación de Patente US 2007-0293441 A1, publicada el 18 de Noviembre del 2008 divulga coterapia para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados que comprende la administración de derivados de sulfamida benzo-fusionados y uno o más anticonvulsivos y/o agentes anti-epilépticos; la Publicación de Patente US US2007-0155826 A1, publicada el 5 de julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento del trastorno bipolar y manía; la Publicación de Patente US US2007-0155827 A1, publicada el 5 de Julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento de la depresión; La Publicación de Patente US Us2007-0155824 A1, publicada el 5 de Julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento de la epileptogénesis; la Publicación de Patente US US2007-0155821 A1, publicada el 5 de Julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento de trastornos relacionados con la glucosa y para el tratamiento de trastornos relacionados con los lípidos; la Publicación de Patente US US2007-0191474 A1, publicada el 16 de Agosto del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento de la migraña; La Publicación de Patente US Us2007-015823 A1, publicada el 5 de julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para neuroprotección; la Publicación de Patente US US2008-0027131 A1, publicada el 31 de Enero del 2008 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento de la obesidad; la Publicación de Patente US US2007-0155822 A1, publicada el 5 de Julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento del dolor; la Publicación de Patente US US2007-0155825 A1, publicada el 5 de julio del 2007 divulga el uso de derivados de sulfamida benzo-fusionados para el tratamiento del abuso de sustancias y/o adicción. La WO 2006/007435 A divulga derivados de sulfamida y sulfanato para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados.

25 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

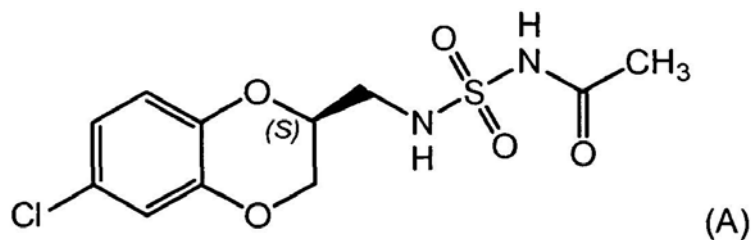
La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



en donde

R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo consistente de alquilo C<sub>1-4</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; siempre que cuando R<sup>1</sup> es metilo, entonces el compuesto de fórmula (I) está presente como una forma aislada o sustancialmente pura.

La presente invención está además dirigido a un derivado de sulfamida acetil-sustituido, un compuesto de fórmula (A)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; también conocido como (2s)-(-)-N'-acetil-N-(cloro-2,2,2-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; en donde el compuesto de fórmula (A) está presente como una forma aislada o sustancialmente pura; preferiblemente el compuesto de fórmula (A) está presente como una forma aislada y sustancialmente pura.

La presente invención está además dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se describe con más detalle en la presente. En una realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se describe con más detalle en la presente. La presente invención está además dirigida a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente.

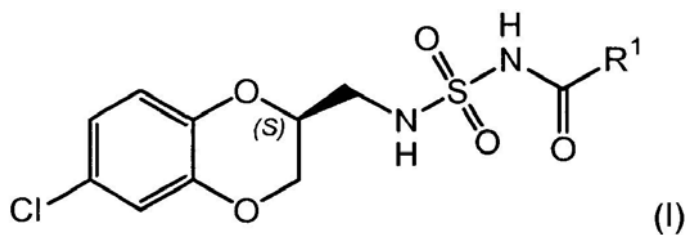
Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A). Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A) y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrar la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención está además dirigida a métodos para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados, depresión bipolar y manía; depresión, epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa, trastornos relacionados con los lípidos; migraña, obesidad, dolor; abuso de sustancias o neuroprotección que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A).

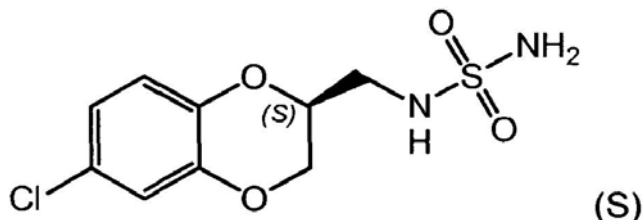
Otro ejemplo de la invención es el uso del compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A) en la preparación de un medicamento para tratar: (a) ansiedad y trastornos relacionados; (b) depresión bipolar (c) manía; (d) depresión; (e) epilepsia y trastornos relacionados; (f) epileptogénesis; (g) trastornos relacionados con la glucosa; (h) trastornos relacionados con los lípidos; (i) migraña; (j) obesidad; (k) dolor; (l) abusos de sustancias y (m) para neuroprotección, en un sujeto con necesidad del mismo.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

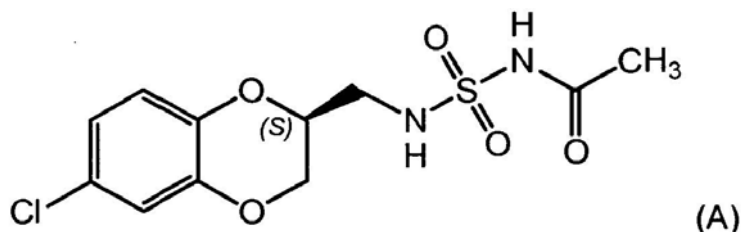
La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



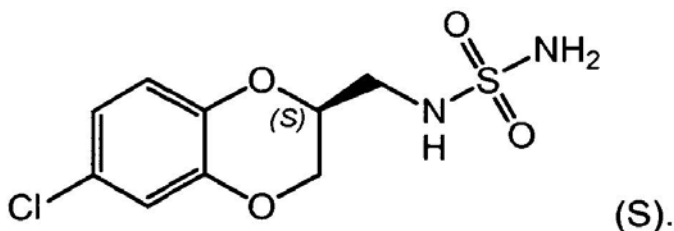
en donde  $R^1$  es como se define en la presente; y sales farmacéuticamente aceptables del mismos; útiles como profármacos del compuesto de fórmula (S)



también conocido como (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (divulgado en la Publicación de Patente US US2006-0041008 A1, publicada el 23 de Febrero del 2006). En una realización, la presente invención está dirigida a un derivado de sulfamida acetil-sustituido, un compuesto de fórmula (A)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El compuesto de fórmula (A) es un metabolito humano del compuesto de fórmula (S)



El compuesto de fórmula (A) fue aislado inicialmente de muestras de plasma humanas de ensayos clínicos de dosificación con el compuesto de fórmula (S). Adicionalmente, el compuesto de fórmula (A) es un pro-fármaco del compuesto de fórmula (S). En estudios con ratones de dosificación con el compuesto de fórmula (A), los análisis de plasma y cerebro mostraron la presencia de tanto el compuesto de fórmula (A) como el compuesto de fórmula (S), con los niveles del compuesto de fórmula (S) más altos que los del compuesto de fórmula (A).

La presente invención está además dirigida al uso de compuestos de fórmula (I), preferiblemente el compuesto de fórmula (A), para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión, epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa, trastornos relacionados con los lípidos; migraña, obesidad, dolor; abuso de sustancias y para neuroprotección.

La presente invención está además dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A).

En la presente invención,  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de alquilo  $C_{1-4}$ . En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de alquilo  $C_{2-4}$ . En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo y t-butilo. En todavía otra realización de la presente invención,  $R^1$  es metilo.

También se divulgan en la presente compuestos donde  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de -O-fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (preferiblemente uno a dos sustituyentes, más preferiblemente un sustituyente), seleccionados independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  fluorado, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  fluorado, ciano, nitro,  $-NR^A R^B$  y  $-C(O)-NR^C R^D$ ; en donde  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo  $C_{1-4}$ ; y en donde  $R^C$  y  $R^D$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ . También se

divulgan compuestos en donde  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de -O-fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CF_3$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $-OCF_3$ , ciano, nitro,  $-NR^A R^B$  y  $-C(O)-NR^C R^D$ .

5 En los compuestos divulgados en la presente,  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de metilo, etilo y t-butilo. En los compuestos divulgados en la presente,  $R^C$  y  $R^D$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo y t-butilo.

10 Como se usa en la presente, "**halógeno**" significará cloro, bromo, flúor, y yodo. Preferiblemente, el halógeno es cloro o flúor.

15 Como se usa en la presente, el término "**alquilo  $C_{1-4}$** " ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas lineales o ramificadas que contienen de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

20 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo  $C_{1-4}$  fluorado**" significará cualquier grupo alquilo  $C_{1-4}$  como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen pero no están limitados a  $-CH_2F$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ , y similares.

25 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, "**alcoxi  $C_{1-4}$** " denotará un radical de éter de oxígeno de cualquiera de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos que contienen de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

30 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alcoxi  $C_{1-4}$  fluorado**" significará cualquier grupo alcoxi  $C_{1-4}$  como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen pero no están limitados a  $-OCH_2F$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2-CF_3$ ,  $-OCF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ , y similares.

35 En donde el compuesto de acuerdo con esta invención tiene al menos un **centro quiral**, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que todos dichos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del ámbito de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 90%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 98%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 99%.

40 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "forma aislada" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier ambiente biológico (por ejemplo, plasma, sangre, fluidos gástricos, orina, fluido cerebroespinal, y similares). En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) está presente como una forma aislada.

45 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma sustancialmente pura**" significará que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor de alrededor del 5 por ciento molar, preferiblemente menor del 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor de alrededor del 0,5 por ciento molar, más preferiblemente menor del 0,1 por ciento molar. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) es una forma sustancialmente pura.

50 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente libre de la(s) **forma(s) de sal correspondiente(s)**" cuando se usa para describir los compuestos de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A) significará que el porcentaje molar de las formas de sal del compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (A) es menor de alrededor del 5 por ciento molar, preferiblemente menor de alrededor del 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor de alrededor del 0,5 por ciento molar, más preferiblemente menor de alrededor del 0,1 por ciento molar. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) está sustancialmente libre de la(s) forma(s) de sal correspondientes.

60 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluirán la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente humano) con el propósito de combatir una enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para evitar la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

65 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención" incluirá (A) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la severidad de uno o más síntomas; (c) el

retraso o evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o condición.

Alguien experto en la técnica reconocerá que en donde la presente invención está dirigida a métodos de prevención, un sujeto con necesidad del mismo (es decir, un sujeto con necesidad de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o condición a ser prevenida. Además, un sujeto con necesidad del mismo puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o condición a ser prevenida, pero que ha sido considerado por un médico, clínico u otra profesión médica que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, el sujeto puede ser considerado en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o condición (y por lo tanto en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de la historia médica del sujeto, incluyendo, pero no limitado a, historia familiar, pre-disposición, trastornos o condiciones co-existent (comórbidos), pruebas genéticas, y similares.

Como se usa en la presente, los términos **"ansiedad y trastornos relacionados"** y **"ansiedad o un trastorno relacionado"** será definido para incluir ansiedad y trastornos relacionados incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin un historial de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad debido a condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (como estas condiciones son descritas por sus criterios diagnósticos, como se enumera en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000). Preferiblemente, la ansiedad o trastorno relacionado es seleccionado del grupo consistente de trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo. Más preferiblemente, la ansiedad y trastorno relacionado es trastorno de ansiedad generalizado.

El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico caracterizado por oscilaciones impredecibles en el humor desde la manía (o hipo manía) hasta la depresión. Como se usa en la presente, el término **"trastorno bipolar"** incluirá trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado de otra manera. Preferiblemente, el trastorno bipolar está caracterizado por fases depresivas y maníacas (o hipomaniacas), en donde las fases entran en un ciclo. Preferiblemente, el trastorno bipolar es trastorno bipolar I o trastorno bipolar II.

Como se usa en la presente, el término **"depresión bipolar"** se pretende que signifique la depresión asociada con, características de o sintomática de un trastorno bipolar. Por lo tanto, los métodos para tratar la depresión bipolar de la presente invención están dirigidos a métodos que tratan la depresión y/o la fase depresiva de trastornos bipolares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario los términos **"entrar en ciclo"** o **"entrar en ciclo bipolar"** se referirá a la alternancia de humor entre las características de las fases depresiva y maníaca de los trastornos bipolares. Por lo tanto, la presente invención incluye métodos para la estabilización de dichos ciclos, incluyendo, pero no limitado a, disminuir la frecuencia de los ciclos y/o disminuir la magnitud de las fases maníaca y/o depresiva.

Como se usa en la presente, el término **"manía"** incluirá la manía o una fase de humor maníaca, independientemente de la causa subyacente. Como se usa en la presente, el término **"manía bipolar"** se pretende que signifique la manía asociada con, características de o sintomática de un trastorno bipolar. Por lo tanto, los métodos de tratar la manía bipolar de la presente invención están dirigidos a métodos que tratan la manía y/o la fase maníaca de trastornos bipolares.

Como se usa en la presente, el término **"depresión"** se definirá para incluir un trastorno depresivo principal (incluyendo un único episodio y recurrente), depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa y distimia (también referida como trastorno distímico). Además, el término "depresión" englobará cualquier trastorno depresivo principal, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado de otra manera como se define por sus criterios diagnósticos, todos enumerados en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000. Preferiblemente, la depresión es trastorno depresivo principal, depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente o depresión ansiosa. Más preferiblemente, la depresión es trastorno depresivo principal.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos **"epilepsia y trastornos relacionados"** o **"epilepsia o trastorno relacionado"** significará cualquier trastorno en el que un sujeto (preferiblemente un adulto, niño o bebé humano) experimenta uno o más convulsiones y/o temblores. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, epilepsia (incluyendo, pero no limitado a, epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones tanto generalizadas como locales, y similares), convulsiones como una complicación de una enfermedad o condición (como las convulsiones asociadas con la encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, derrame

cerebral, trauma en la cabeza, estrés, cambios hormonales, consumo o retirada de fármacos, consumo o retirada de alcohol, privación del sueño, y similares), temblor esencial, síndrome del miembro inquieto, y similares. Preferiblemente, el trastorno es seleccionado de epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen), temblor esencial o síndrome del miembro inquieto, más preferiblemente, el trastorno es epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen) o temblor esencial.

Como se usa en la presente, el término "**epileptogénesis**" significará los procesos o cambios bioquímicos, genéticos, histológicos u otros procesos o cambios estructurales o funcionales que hace al tejido nervioso, incluyendo el sistema nervioso central (SNC) susceptible a convulsiones espontáneas, recurrentes. Además, el término "epileptogénesis" también se usa en la presente en un sentido más amplio para referirse a los cambios y/o proceso que contribuyen a la progresión clínica observada en pacientes con epilepsia u otro trastorno convulsivo o un trastorno relacionado con convulsiones análogo incluyendo pero no limitado a: el empeoramiento o progresión del trastorno y sus síntomas o el desarrollo de "farmacorresistencia", en la que el trastorno se vuelve más difícil de tratar como resultado de cambios neurobiológicos que resultan en una sensibilidad a fármacos reducida o al reclutamiento por el proceso de epileptogénesis de tejido nervioso no propenso a convulsiones. Además el término "epileptogénesis" se usa en la presente en el sentido más amplio posible para referirse a los fenómenos similares de empeoramiento progresivo a lo largo del tiempo de los signos y síntomas de trastornos aparentemente no epilépticos, incluyendo trastornos psiquiátricos la etiología de los cuales parece estar relacionada con convulsiones.

La **epileptogénesis** es un Proceso de Dos Fases: Epileptogénesis de fase 1" es el inicio del proceso epileptogénico antes de la primera convulsión o síntoma epiléptico de un trastorno relacionado con convulsiones análogo, y es a menudo el resultado de algún tipo de lesión o trauma en el cerebro, es decir, derrame cerebral, enfermedad (por ejemplo, infección como la meningitis), o trauma, como un golpe accidental a la cabeza o un procedimiento quirúrgico realizado en el cerebro. "La Epileptogénesis de Fase 2" se refiere al proceso durante el cual el tejido cerebral que ya es susceptible a convulsiones epilépticas o fenómenos relacionados con convulsiones de un trastorno relacionado con convulsiones análogo, se vuelve todavía más susceptible a convulsiones de frecuencia y/o severidad creciente y/o se vuelve menos sensible al tratamiento.

Como se usa en la presente, el término "**trastorno relacionado con la glucosa**" se definirá como cualquier trastorno que está caracterizado por niveles de glucosa elevados. Los trastornos relacionados con la glucosa incluyen nivel de glucosa elevado, pre-diabetes, tolerancia al glucosa oral deteriorada, pobre control glucémico, Diabetes Mellitus Tipo II, Síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglucemia y pérdida de masa muscular como resultado de hiperglucemia (caquexia).

El tratamiento de trastornos relacionados con la glucosa puede comprender bajar los niveles de glucosa, mejorar el control glucémico, disminuir la resistencia a la insulina y/o evitar el desarrollo de un trastorno relacionado con la glucosa (por ejemplo evitar que un paciente que sufre de tolerancia a la glucosa oral deteriorada o niveles de glucosa elevados desarrolle diabetes mellitus Tipo II).

Como se usa en la presente, el término "**trastorno relacionado con los lípidos**" se definirá como cualquier trastorno que esté caracterizado por niveles de lípidos no normales. Los trastornos relacionados con los lípidos incluyen niveles de triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y dislipidemia, preferiblemente el tratamiento de niveles de triglicéridos elevados o niveles de colesterol HDL bajos de trastornos relacionados con los lípidos puede comprender bajar los triglicéridos, elevar el colesterol HDL y/o mejorar la proporción triglicéridos/HDL.

Como se usa en la presente, el término "**migraña**" significará una condición clínica crónica, episódica o debilitante que sea diagnosticada por la presencia de dolores de cabeza unilaterales pulsantes moderados a severos que duren entre 4 y 72 horas, que incluye migraña sin aura y migraña con aura.

Como se usa en la presente, "**migraña sin aura**" significará al menos cinco ataques que cumplen los siguientes criterios; (a) el dolor de cabeza dura 4-72 horas con el dolor de cabeza teniendo dos de las siguientes características: localización unilateral, calidad pulsátil, intensidad moderada o severa con influencia diaria en las actividades de la vida diaria, y agravación subiendo escaleras o rutinas similares; y (b) durante el dolor de cabeza al menos tiene lugar uno de los siguientes: náuseas y/o vómitos, y fotofobia y fonofobia.

Como se usa en la presente, "**migraña con aura**" significará al menos dos ataques acompañados por al menos 3 de las 4 características siguientes: (a) uno o más síntomas de aura completamente reversibles; (b) al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente durante más de cuatro minutos o dos o más síntomas que tienen lugar en sucesión; (c) sin síntomas de aura que duren más de 60 minutos; (d) un dolor de cabeza tiene lugar antes de, simultáneamente con o después del aura, con un intervalo libre entre el aura y el dolor de cabeza de menos de alrededor de 60 minutos.

Como se usa en la presente, el término "**prevención**" incluirá la prevención de ataques de migraña (dolores de cabeza), una disminución en la frecuencia de los ataques de migraña (dolores de cabeza), una

disminución en la severidad de los ataques de migraña (dolores de cabeza) y/o una disminución en la duración de los ataques de migraña (dolores de cabeza).

5 Como se usa en la presente, el término "**obesidad**" se definirá como un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a alrededor de 25, preferiblemente un IMC mayor de o igual a 30. Por lo tanto como se usa en la presente, el término "obesidad" incluirá tanto los sujetos/pacientes con sobrepeso como los clínicamente obesos.

10 Como se usa en la presente, el término "**dolor**" se definirá para incluir dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático (preferiblemente neuropatía diabética). Además, el dolor puede estar mediado centralmente, mediado periféricamente, causado por lesión del tejido estructural, causado por lesión del tejido blando o causado por enfermedad progresiva. Cualquier dolor mediado centralmente, mediado periféricamente, o relacionado con lesión del tejido estructural, lesión del tejido blando o enfermedad progresiva puede ser agudo o crónico.

15 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el dolor incluirá dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor visceral, dolor relacionado con la estructura, dolor por cáncer, dolor relacionado con lesión del tejido blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático, dolor agudo de lesión aguda, dolor agudo de traumas, dolor agudo de cirugía, dolor de cabeza, dolor dental, dolor de espalda (preferiblemente dolor de la zona lumbar), dolor crónico de condiciones neuropáticas y dolor crónico de condiciones post-derrame cerebral.

20 En una realización de la presente invención, es un método para el tratamiento de dolor, en donde el dolor es dolor agudo. En otra realización de la presente invención, es un método para el tratamiento de dolor, en donde el dolor es dolor crónico. En otra realización de la presente invención, es un método para el tratamiento de dolor, en donde el dolor es dolor neuropático, más preferiblemente neuropatía diabética. En todavía otra realización de la presente invención, es un método para el tratamiento de dolor, en donde el dolor es dolor inflamatorio.

25 En una realización, el dolor es seleccionado del grupo consistente de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor de cabeza, dolor de dientes, quemaduras, quemaduras solares, mordeduras de animales (como mordedura de perro, mordedura de gato, mordedura de serpiente, picadura de araña, aguijón de insecto, y similares), vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor del miembro fantasma, íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome de dolor post-mastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenomegalia palatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, enfermedad del intestino inflamatoria, síndrome de intestino irritable, trabajo, parto, calambres menstruales, cáncer, dolor de espalda, dolor de la zona lumbar y dolor por síndrome de túnel carpiano.

30 El **dolor agudo** incluye dolor causado por lesiones agudas, trauma, enfermedad o cirugía (por ejemplo, cirugía a pecho abierto (incluyendo cirugía a corazón abierto o bypass)). El dolor agudo también incluye, y no está limitado a, dolor de cabeza, dolor postoperatorio, dolor de cálculos renales, dolor de la vesícula biliar, dolor de cálculos biliares, dolor obstétrico, dolor reumatológico, dolor dental o dolor causado por lesiones de medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, torceduras y esguinces musculoesqueléticos, esguinces musculotendinosos, síndromes de dolor cervicobraquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea o endometriosis.

35 El **dolor crónico** incluye dolor causado por condición inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide o como secuelas de enfermedades, lesiones agudas o traumas. El dolor crónico también incluye, y no está limitado a, dolor de cabeza dolor de la espalda superior o dolor lumbar (seleccionado de dolor de espalda resultante de enfermedad de la columna sistemática, regional o primaria (seleccionado de radiculopatía), dolor óseo (seleccionado de dolor óseo debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas), dolor pélvico, dolor asociado a lesiones de la médula espinal, dolor torácico cardíaco, dolor torácico no cardíaco, dolor post-derrame cerebral central, dolor miofascial, dolor por cáncer, dolor por SIDA, dolor por células falciformes, dolor geriátrico o dolor causado por dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, síndrome de la articulación temporomandibular, síndrome de fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide, gota, fibrositis o síndromes de la salida torácica.

40 El **dolor neuropático** incluye dolor resultante de condiciones o trastornos crónicos o debilitantes. Las condiciones o trastornos crónicos o debilitantes que llevan a dolor neuropático incluyen, pero no están limitadas a, neuropatía periférica diabética dolorosa, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor post-derrame cerebral, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor asociado con neuropatías, como en neuropatía idiopática o post-traumática y mononeuritis, dolor neuropático asociado con el SIDA, dolor neuropático asociado con el cáncer, dolor neuropático asociado con el túnel carpiano, dolor asociado con lesiones de la médula espinal, síndrome del

dolor regional complejo, dolor neuropático asociado con fibromialgia, dolor lumbar y cervical, distrofia simpática refleja, síndrome del miembro fantasma y otros síndromes de dolor asociados con condiciones crónicas o debilitantes.

Como se usa en la presente, el término "**tratamiento de abuso de sustancias**" incluirá el tratamiento de abuso o adicción a sustancias, incluyendo pero no limitado al tratamiento de ansias, retirada, y otros síntomas de la adicción o el abuso. Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario el término "**sustancia**" cuando se refiere a sustancias de abuso y/o adicción incluirá cualquier sustancia legal o ilegal a la que un sujeto o paciente puede desarrollar una adicción. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, alcohol, cocaína, heroína, metanfetamina, ketamina, éxtasis, nicotina, oxicodona/oxiconona, codeína, morfina, y similares.

Como se usa en la presente, el término "**neuroprotección**" significará la protección de las neuronas en el cerebro, sistema nervioso central o sistema nervioso periférico (preferiblemente en el cerebro o médula espinal) de la muerte y/o daño. Preferiblemente, las neuronas son protegidas de la muerte o daño causado por estrés oxidativo, por ejemplo radicales de oxígeno.

Los "**trastornos neurodegenerativos agudos**" incluidos dentro de los métodos de la presente invención incluyen, pero no están limitados, a varios tipos de trastornos neurodegenerativos agudos asociados con la muerte o daño neuronal incluyendo insuficiencia cerebrovascular, trauma cerebral focal, daño cerebral difuso, y lesión de la médula espinal, es decir isquemia o infarto cerebral incluyendo oclusión metabólica y oclusión trombótica, reperusión después de isquemia aguda, lesión hipóxico-isquémica perinatal, paro cardíaco, así como hemorragia intracraneal y lesiones intravertebrales (incluyendo, pero no limitado a, contusión, penetración, cizallamiento, compresión, y laceración), y latigazo cervical del síndrome del bebé sacudido. Preferiblemente, el trastorno neurodegenerativo agudo es resultado de un derrame cerebral, lesión isquémica aguda, lesión en la cabeza o lesión de la médula.

Los "**trastornos neurodegenerativos crónicos**" incluidos dentro de los métodos de la presente invención incluidos, pero no limitados a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy difusa, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), condiciones epilépticas crónicas asociadas con neurodegeneración, enfermedades de las neuronas motoras incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo ELA-de Parkinson-Demencia de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías (incluyendo atrofia sistémica múltiple), afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph / ataxia espinocerebelosa tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelosas, enfermedad de Gilles de la Tourette, parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis múltiple, esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werding-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), y enfermedades priónicas (incluyendo, pero no limitadas a Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal). Preferiblemente, el trastorno neurodegenerativo crónico es seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple o parálisis cerebral.

Otros trastornos que manifiestan muerte o daño neuronal y como tal se pretende que estén incluidos dentro de los métodos de la presente invención incluyen demencias, independientemente de la etiología subyacente, incluyendo demencia relacionada con la edad y otras demencias y condiciones con pérdida de memoria incluyendo demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de la materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de traumas en la cabeza y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal.

También incluidos dentro de la presente invención hay métodos de **neuroprotección** (es decir métodos para la prevención de la muerte y/o daño neuronal) después de lesiones en el cerebro, sistema nervioso central o sistema nervioso periférico, en donde la lesión resulta de lesiones químicas, tóxicas, infecciosas, por radiación y/o traumáticas. Preferiblemente, los métodos de la presente invención están dirigidos a prevenir la muerte o daño neuronal después de traumas o lesiones cerebrales, de la cabeza y/o de la médula espinal, independientemente de la causa.

El término "**sujeto**" como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a ser tratado y/o prevenido.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**" como se usa en la presente, significa esa cantidad de componente activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno siendo tratado.

Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Alguien experto en la técnica reconocerá que, donde no se especifique de otra manera, el paso(s) de reacción se realiza bajo condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Alguien experto en la técnica reconocerá además que en donde un paso de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de solventes o sistemas de solventes adecuados.

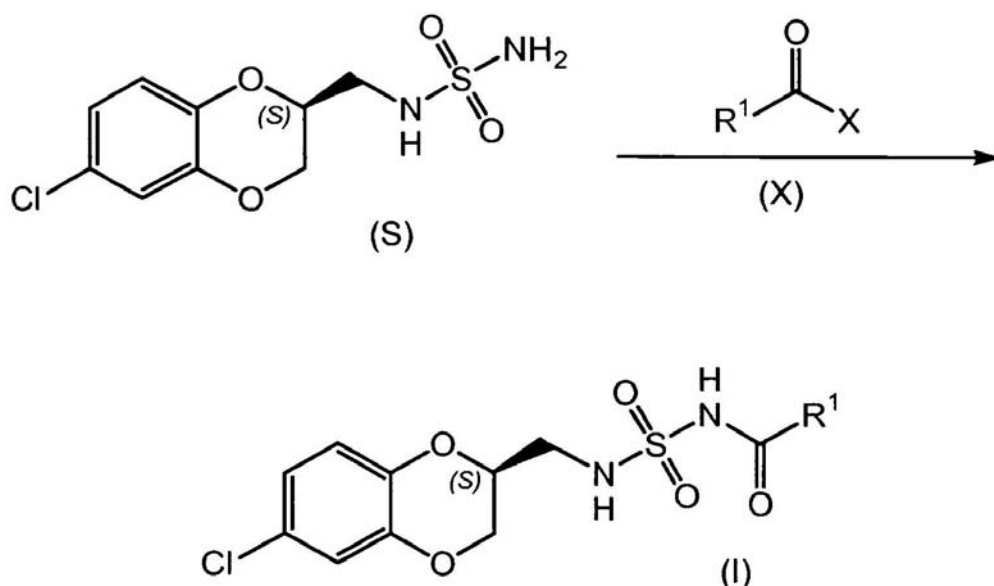
Alguien experto en la técnica reconocerá que, en la especificación y las reivindicaciones presentadas en la presente, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) se enumera en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales son seleccionados independientemente para cada paso de la reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo en donde dos pasos de un proceso enumeran una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser igual o diferente de la base orgánica o inorgánica del segundo paso.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no están calificadas con el término "alrededor de". Se entiende que si el término "alrededor de" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en la presente se entiende que se refiere al valor dado real, y también se entiende que se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente en base al conocimiento ordinario de la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición de dicho valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente están enumeradas como un intervalo de alrededor de cantidad X a alrededor de cantidad Y. Se entiende que en donde se enumera el intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superior e inferior enumerados, si no que incluye el intervalo completo de desde alrededor de cantidad X a través de alrededor de cantidad Y, o cualquier intervalo del mismo.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo saliente" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Br, Cl, I, acetoxi, fenoxi, y similares.

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

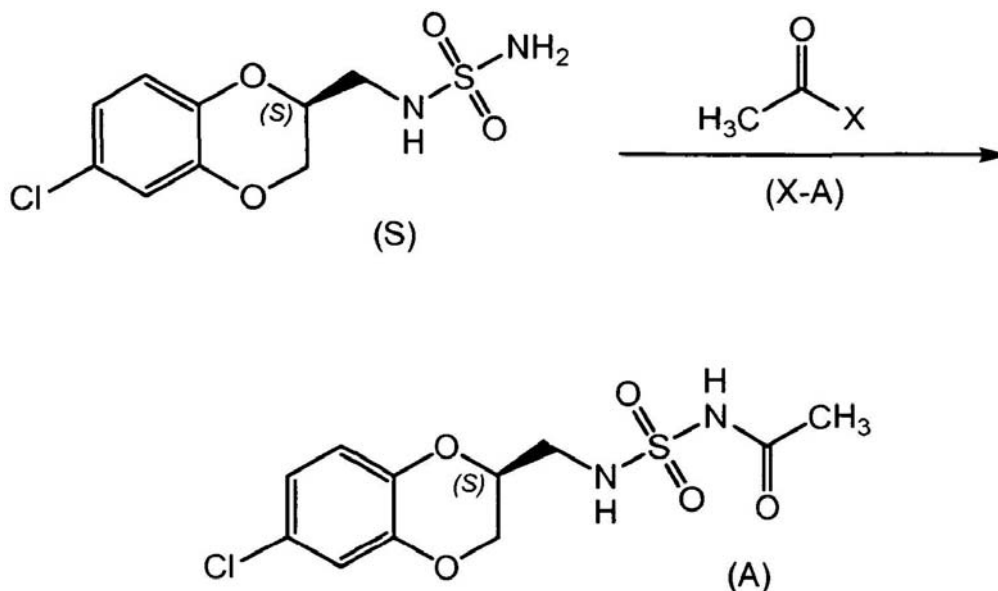


**Esquema 1**

En consecuencia, un compuesto de fórmula (S) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde X es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I, acetoxi, feniloxy, y similares, preferiblemente X es Cl; un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos;

en un solvente orgánico como THF, 1,4-dioxano, cloroformo y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde alrededor de 60° C a alrededor de 100° C, por ejemplo, a alrededor de una temperatura de reflujo del solvente; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En una realización, el compuesto de fórmula (A) puede ser preparado como se perfila en el Esquema 2, siguiente.



**Esquema 2**

En consecuencia, un compuesto de fórmula (S) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-A), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde X es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como BR, Cl, I, acetoxi, feniloxi, y similares, preferiblemente X es Cl; un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos;

en un solvente orgánico como THF, 1,4-dioxano, cloroformo y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde alrededor de 60° C a alrededor de 100° C, por ejemplo, a alrededor de una temperatura de reflujo del solvente; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (A).

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Otras sales, sin embargo, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición ácidas que pueden, por ejemplo, ser formadas mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención llevan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables de la misma pueden incluir sales de metales alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales terrestres alcalinos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternarias. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotianato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (emboato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro y valerato.

Los ácidos representativos que pueden ser usados en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2-2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfór-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-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metasulfónico, 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.

Las bases representativas que pueden ser usadas en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: bases que incluyen amoniaco, L-arginina, bentamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenediamina, M-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo el compuesto de fórmula (A)), con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como el ingrediente activo pueden ser preparadas mezclando estrechamente el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo oral, parenteral). Así para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden también estar recubiertas con sustancias como azúcares o estar recubiertas entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá habitualmente de agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables pueden también ser preparadas usando portadores 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 es mezclado estrechamente con un portador adecuado de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales, dicho portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas, tabletas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los portadores 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 representen la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertas de azúcar o recubiertas entéricamente por técnicas estándar. Para las parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos como ayudar a la solubilidad o la conservación. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, de desde alrededor de 0,1-1000 mg o cualquier intervalo dentro del mismo, y pueden ser dadas a una dosificación de desde alrededor de 0,1-1000 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente de desde alrededor de 0,5-500 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la severidad de la condición que está siendo tratada y el compuesto que se está empleando. Se puede emplear el uso de la administración diaria o la dosificación post-periódica.

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosol medido o espáis líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede ser presentada en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal decanoato, puede ser adaptada para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos

convencionales 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 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está dispersado igualmente a través de la composición de tal forma que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosificación igualmente efectivas como comprimidos, píldoras y cápsulas. esta composición de preformulación sólida es entonces subdividida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 alrededor de 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden ser recubiertas o compuestas de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, el último estando en la forma de un envoltorio sobre la primera. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o ser retrasado en su liberación. Una variedad de materiales pueden ser usados para dichas capas o recubrimientos entéricos, como materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención se pueden incorporar para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas, incluye gomas sintéticas o naturales como el tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención pueden también ser llevados a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se han definido en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre alrededor de 0,1 mg y 1000 mg del compuesto, o cualquier intervalo dentro del mismo; preferiblemente alrededor de 10 a 500 mg del compuesto, y puede ser constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo pero no limitado a, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, comprimidos, pastillas, cápsulas (cada uno incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada y liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden ser administrados en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los expertos en la técnica. Para ser administrados en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede ser combinado con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral como el etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregadores y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como la glucosa o la betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como la acacia, tragacanto o oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

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

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla estrechamente un compuesto de fórmula (I) como el ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales, dicho portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of

Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los métodos de formular composiciones farmacéuticas han sido descritos en numerosas publicaciones como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volúmenes 1-3, editada por Lieberman y otros Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editada por Avis y otros; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editada por Lieberman y otros; publicadas por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionado; depresión bipolar y manía; depresión; epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis, trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña, obesidad; dolor; abuso de sustancias o neuroprotección.

La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 1,0 a 10.000 mg por adulto humano por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en la 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 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Se suministra ordinariamente una cantidad efectiva del fármaco a un nivel de dosificación de desde alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg del peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Preferiblemente, el intervalo es de alrededor de 0,5 a alrededor de 500 mg/kg del peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, desde alrededor de 1,0 a alrededor de 250 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, desde alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. En un ejemplo, el intervalo puede ser de desde alrededor de 0,1 a alrededor de 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. En otro ejemplo, el intervalo puede ser de desde alrededor de 0,1 a alrededor de 15,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. En todavía otro ejemplo, el intervalo puede ser de desde alrededor de 0,5 a alrededor de 7,5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

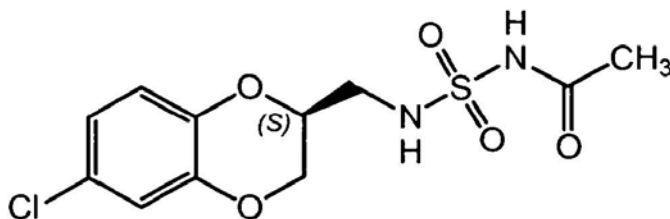
Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

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

Alguien experto en la técnica reconocerá además que las pruebas clínicas humanas incluyendo primero en humanos, intervalo de dosis y pruebas de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidas en las técnicas médicas y clínicas.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no se pretende y no debe interpretarse que limitan de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

#### **Ejemplo 1: Preparación del Compuesto de Fórmula (A)**



Se añadió cloruro de acetilo (0,71 g, 9,0 mmol) a (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2-ilmetil)-sulfamida (2,1 g, 7,53 mmol) en 1,4-dioxano (30mL) y la mezcla resultante se llevó a reflujo bajo argón. Después de alrededor de 2 horas, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío para producir un sólido blanco (2,63 g). El sólido blanco se purificó usando HPLC de fase inversa (20 - 90% ACN) para producir el

compuesto del título como un sólido blanco (1,03 g). El sólido blanco fue entonces recrystalizado de acetato de etilo y hexano para producir el compuesto del título como un sólido polvoriento blanco.

mp: 184-185° C

Rotación óptica:  $[\alpha]_D = -47.3^\circ$  (c = 1,20, CH<sub>3</sub>OH)

Análisis Elemental:

Calculado: C, 41.19; H, 4.09; N, 8.73; Cl, 11.05; S, 10.00.

Medido: C, 41.15; H, 4.00; N, 8.62; Cl, 11.02; S, 9.87.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.45 (s, 1 H), 8.02 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 6.98 (dd, 1.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.89 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.0 (dd, J = 6.4, 11.3 Hz, 1 H), 3.19 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H).

### **Ejemplo 2: Formulación Oral - Ejemplo Profético**

Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 1 con suficiente lactosa dividida finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

### **Ejemplo 3: Ensayo *In Vivo*: Prueba de Electroshock Máximo (MES)**

La actividad anticonvulsiva se determinó usando la prueba MES, realizada de acuerdo con el procedimiento descrito en detalle a continuación. Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. En Levy RH y otros, ediciones Antiepileptic Drugs, 3ª ed. Nueva York: Raven Press, 198:85-102.

Se mantuvieron en ayunas ratones albinos machos CF-1 (25-35 g) durante 16 horas antes de la prueba. Los ratones fueron seleccionados aleatoriamente en los grupos de control y prueba, con los animales dosificados con el vehículo o el compuesto de prueba, a concentraciones variables, respectivamente. En la fecha del estudio, 30 minutos antes del shock, los ratones fueron dosificados por vía oral con el vehículo (0,5% de metilcelulosa) o compuesto de prueba (200 mg/kg). Las convulsiones fueron inducidas por shock eléctrico trans-corneal usando una corriente alterna de 60-HZ, 50 mA administrada durante 0,2 segundos. Los ratones en los grupos de prueba fueron sometidos a estímulos eléctricos a intervalos de tiempo entre 15 minutos y 4 horas después de la administración del compuesto de prueba. El shock resultó en una extensión tónica del cuerpo entero inmediata. La prueba se completó cuando se había observado el transcurso completo de la convulsión (típicamente, menos de 1 minuto después de la estimulación eléctrica), y los ratones fueron sometidos a eutanasia inmediatamente por inhalación de dióxido de carbono.

La abolición del componente extensor tónico del cuerpo entero de la convulsión se tomó como el punto final de la prueba. La ausencia de este componente indicó que el compuesto de prueba tenía la capacidad de evitar la propagación de la descarga convulsiva a través del tejido neural. El valor ED<sub>50</sub> del compuesto de prueba (calculado cuando era apropiado) era la dosis calculada requerida para bloquear el componente extensor tónico de las extremidades posteriores de la convulsión inducida por MES en el 50% de los roedores probados. Se usó un análisis probit para calcular el ED<sub>50</sub> y el 95% de los límites de fiabilidad (LF).

El compuesto de fórmula (A) se probó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, cuyos resultados se enumeran en la Tabla 1 a continuación. Los resultados se enumeran como (número de ratones con extensión tónica del cuerpo completo evitada) / (número total de ratones probados) (@ un tiempo dado).

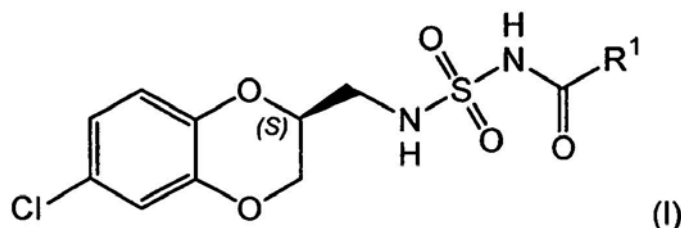
**Tabla 1: Actividad MES**

|                            | 0,50 Hrs | 1,0 Hrs | 2 Hrs | 3 Hrs | 6 Hrs |
|----------------------------|----------|---------|-------|-------|-------|
| Vehículo                   | 0/5      |         |       |       |       |
| Compuesto (A) 200 mg/kg po | 0/5      | 1/5     | 4/5   | 5/5   | 2/5   |
| Compuesto (S) 150 mg/kg po |          |         |       | 5/5   |       |

Mientras que la especificación precedente enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y modificaciones habituales, como vienen dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo consistente de alquilo C<sub>1-4</sub>;

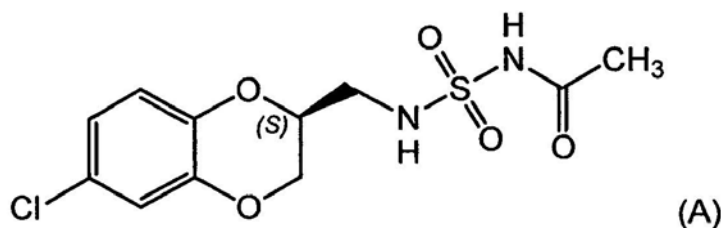
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre que cuando R<sup>1</sup> es metilo, entonces el compuesto de fórmula (I) está presente como una forma aislada o sustancialmente pura, en donde el término "forma aislada" significa que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier ambiente biológico como plasma, sangre, fluidos gástricos, orina y fluido cerebroespinal; y

el término "forma sustancialmente pura" significa que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor de alrededor del 5 por ciento molar.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo consistente de alquilo C<sub>2-4</sub>.

3. Un compuesto de fórmula (A)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el compuesto de fórmula (A) está presente como una forma aislada o sustancialmente pura.

4. Un compuesto como en la Reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (A) está presente como una forma aislada o sustancialmente pura.

5. Un compuesto como en la Reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (A) está presente como una forma aislada, sustancialmente pura, que tiene una rotación óptica (-)

6. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1 ó 3.

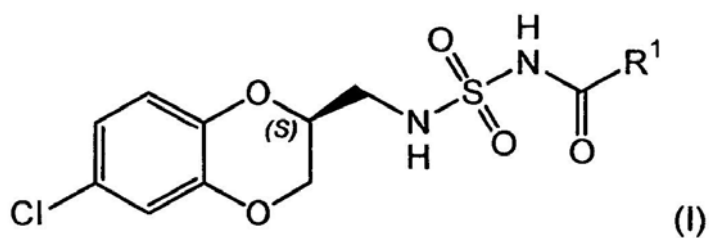
7. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la Reivindicación 1 ó 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 ó 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto como en la Reivindicación 1 ó 3, o una composición como en la Reivindicación 6 para el uso en un método de tratar un trastorno seleccionado del grupo consistente de ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión, epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor y abuso de sustancias; o para el uso en un método de neuroprotección.

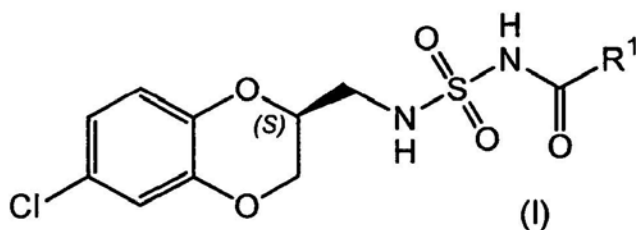
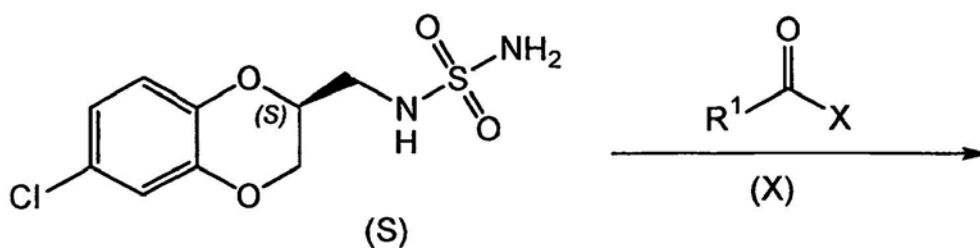
10. Un compuesto para el uso como en la Reivindicación 9, en donde el trastorno es seleccionado del grupo consistente de epilepsia y trastornos relacionados; depresión; trastornos relacionados con la glucosa; y obesidad.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



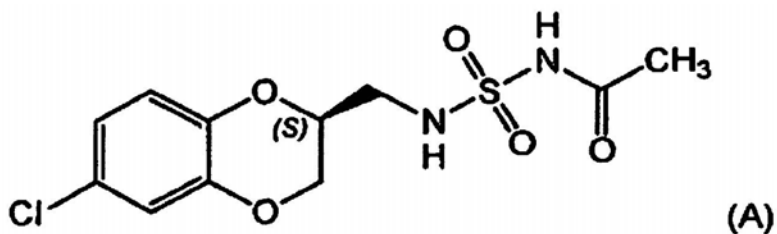
en donde

$R^1$  es seleccionado del grupo consistente de alquilo  $C_{2-4}$  y -O-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo consistente de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  fluorado, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  fluorado, ciano, nitro,  $-NR^A R^B$  y  $-C(O)-NR^C R^D$ ; en donde  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo  $C_{1-4}$ ; y en donde  $R^C$  y  $R^D$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

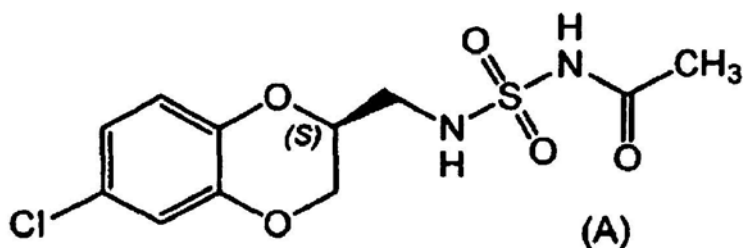
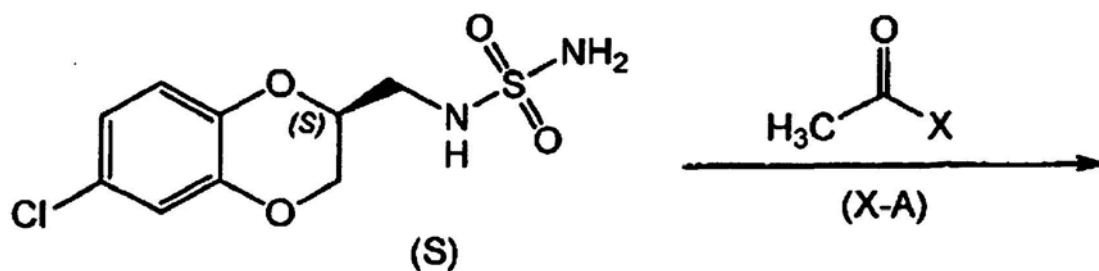


reaccionar un compuesto de fórmula (S) con un compuesto de fórmula (X), en donde X es un grupo saliente; en un solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (A)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende



25 reaccionar un compuesto de fórmula (S) con un compuesto de fórmula (X-A), en donde X es un grupo saliente; en un solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (A).

30 **13.** Un proceso como en la Reivindicación 12, en donde X es cloro; en donde el solvente orgánico es 1,4 dioxano; y en donde el compuesto de fórmula (S) se reacciona con el compuesto de fórmula (X-A) a alrededor de la temperatura de reflujo del solvente.

35 **14.** El uso de un compuesto como en la reivindicación 1 ó 3, para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado del grupo consistente de: (a) ansiedad y trastornos relacionados; (b) depresión bipolar; (c) manía; (d) depresión; (e) epilepsia y trastornos relacionados; (f) epileptogénesis; (g) trastornos relacionados con la glucosa; (h) trastornos relacionados con los lípidos; 8i) migraña; (j) obesidad; (k) dolor; y (l) abuso de sustancias; o para neuroprotección.