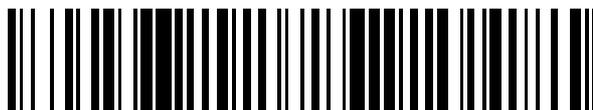


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 068**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2010 E 10757359 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2477624**

54 Título: **Compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos convulsivos**

30 Prioridad:

16.09.2009 US 243057 P

28.09.2009 US 246226 P

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

27.01.2014

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)

2525 Dupont Drive, T2-7H

Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

DONELLO, JOHN E. y

LUHRS, LAUREN M.B.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 440 068 T3

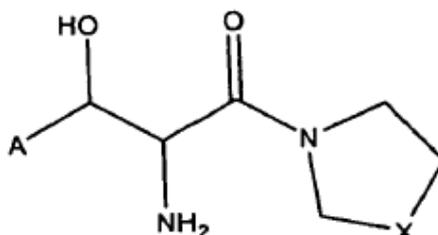
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para su uso en el tratamiento de trastornos convulsivos

La presente invención se dedica a compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos convulsivos.

- 5 Una realización de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula siguiente o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un ataque epiléptico:



en la que:

X es CH₂ o CH₂-CH₂; y

- 10 A es arilo o heteroarilo que tiene 1 a 3 átomos seleccionados de N, S y O, los grupos arilo y heteroarilo que tienen 0 a 3 sustituyentes que comprende cada uno 0 a 8 átomos de carbono, 0 a 3 átomos de oxígeno, 0 a 3 átomos de halógeno, 0 a 2 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de azufre y 0 a 24 átomos de hidrógeno.

Otra realización de la invención es un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables definidos anteriormente para su uso en el tratamiento de la epilepsia.

- 15 Los documentos WO 2009/012082 A1, WO 2008/011478 A2, WO 2006/081273 A1, WO 2008/109610 A1 y WO 2009/100095 describen la preparación de varios ejemplos de los compuestos mencionados anteriormente y su utilización en el tratamiento de la ansiedad, el dolor o los trastornos cognitivos.

Los fármacos comunes utilizados en el tratamiento de las crisis y la epilepsia se describen por ejemplo en Sivaswamy L. *et al.*, *Therapy* 2009, 6(1), 41-50 y en Bialer M. *et al.*, *Epilepsy Research* 2009, 83(1), 1-43.

Descripción detallada de la invención

- 20 Trastornos epilépticos

Una crisis es un episodio de funcionamiento motor, sensorial y/o mental anormal como resultado de la excesiva actividad neuronal, incontrolada en el cerebro. Las crisis pueden ser generalizadas, involucrando los dos hemisferios del cerebro, o parciales (también denominadas focales), que implican solamente un hemisferio.

Crisis generalizadas

- 25 Las crisis generalizadas comprenden los espasmos infantiles, crisis de ausencia, crisis generalizadas tonicoclónicas, crisis atónicas y crisis mioclónicas. La función motora anormal y una pérdida de la consciencia son las características principales de estas crisis. Un paciente también puede experimentar un aura de sensaciones sensoriales, autonómicas o psíquicas. El aura puede comprender parestesias, una sensación epigástrica creciente, un olor extraño, una sensación de miedo o una sensación de ya visto. Una crisis generalizada viene seguida a menudo de un estupor poscrítico, en el que un paciente puede dormir profundamente, desorientarse, y/o tener un dolor de cabeza o dolor muscular. La parálisis de Todd (debilidad contralateral de las extremidades al foco epiléptico) puede estar presente en el estupor poscrítico.

Los espasmos infantiles se caracterizan por la flexión y aducción frecuente de los brazos y la flexión anterior del tronco, por lo general de corta duración. Ocurren sólo en los primeros 5 años de vida.

- 35 Las crisis de ausencias típicas (también se conocen como crisis de pequeño mal) se caracterizan por una pérdida del conocimiento con aleteo de los párpados, por lo general durante 10-30 segundos o más. Puede haber o no una pérdida de tono muscular axial. No hay convulsiones; en su lugar, los pacientes interrumpen repentinamente la actividad, a continuación la reanudan repentinamente, a menudo sin darse cuenta de que se ha producido un ataque. Las crisis de ausencias son genéticas. Se producen principalmente en los niños, a menudo con frecuencia durante el día.

Las crisis de ausencias atípicas ocurren como parte del síndrome de Lennox-Gastaut, una forma grave de

epilepsia. Duran más que las crisis de ausencia típicas y sacudidas o movimientos automáticos son más pronunciados.

Las crisis atónicas se presentan con mayor frecuencia en los niños, por lo general, como parte del síndrome de Lennox-Gastaut. Se caracterizan por una pérdida completa de tono muscular y de conocimiento.

- 5 Las crisis tónicas también se presentan con mayor frecuencia en los niños, por lo general, como parte del síndrome de Lennox-Gastaut. Se caracterizan por la contracción tónica (mantenida) de los músculos axiales y proximales, por lo general durante el sueño, y duran 10 a 15 segundos. En las crisis tónicas más largas se pueden producir unos rápidos tirones clónicos al final de la crisis.

- 10 Las crisis tonicoclónicas, también conocidas como crisis tonicoclónicas generalizadas, puede ser primarias o secundarias. Un paciente que experimenta una crisis tonicoclónica generalizada primaria gritará a menudo, después perderá el conocimiento y caerá. A continuación comienzan las contracciones tónicas, seguidas de movimientos clónicos (contracción y relajación alternándose rápidamente) de los músculos de las extremidades, el tronco y la cabeza. Un paciente puede perder la continencia urinaria y fecal, morderse la lengua y producir espuma en la boca. Las crisis suelen durar de 1 a 2 min. No hay aura. Las crisis tonicoclónicas generalizadas secundarias comienzan con una crisis parcial simple o parcial compleja, y a continuación evolucionan a una crisis generalizada.

Las crisis mioclónicas se caracterizan por breves y rápidas sacudidas de una extremidad, varias extremidades o del tronco. Pueden ser repetitivas, lo que lleva a una crisis tonicoclónica. Las sacudidas pueden ser bilaterales o unilaterales. No se pierde el conocimiento a menos que los ataques avancen hacia una crisis tonicoclónica generalizada.

- 20 La epilepsia mioclónica juvenil es un síndrome epiléptico caracterizado por, crisis mioclónicas, tonicoclónicas y de ausencia. Los pacientes suelen ser adolescentes. Las crisis generalmente comienzan con sacudidas mioclónicas bilaterales, sincrónicas, seguidas en el 90% de los casos de crisis generalizadas tonicoclónicas. A menudo se producen al levantarse en la mañana. Un tercio de los pacientes pueden experimentar crisis de ausencias.

- 25 Las crisis febriles están asociadas a la fiebre, pero no a la infección intracraneal. Las crisis febriles benignas se caracterizan por crisis tonicoclónicas generalizadas de breve duración. Dichas crisis son frecuentes en los niños, afectando hasta el cuatro por ciento de los niños menores de seis años de edad. Las crisis febriles complejas se caracterizan por ataques focales que duran más de quince minutos o que suceden más de dos veces en veinticuatro horas. El dos por ciento de los niños con crisis febriles desarrollan un trastorno epiléptico posterior. El riesgo es mayor en los niños con crisis febriles complejas, alteraciones neurológicas preexistentes, inicio antes de la edad de 1 año, o unos antecedentes familiares de trastornos epilépticos.

- 30 El estado epiléptico es un trastorno convulsivo caracterizado por actividad de crisis tonicoclónicas que duran más de cinco a diez minutos, o dos o más crisis entre las que los pacientes no recuperan totalmente el conocimiento. Si no se tratan, las crisis que duran más de sesenta minutos pueden provocar daño cerebral o la muerte.

- 35 El estado epiléptico parcial complejo y el estado epiléptico de ausencias se caracterizan por episodios prolongados de cambios del estado mental. El estado epiléptico convulsivo generalizado puede estar asociado con la retirada repentina de los anticonvulsivos o el traumatismo craneal.

Crisis parciales

Las crisis parciales simples se caracterizan por los síntomas motores, sensoriales o psicomotores sin pérdida de conocimiento. Las crisis en diferentes partes del cerebro a menudo producen distintos síntomas:

40

Tabla 1 - Síntomas asociados al sitio de ataques en el cerebro

Manifestación focal	Sitio de disfunción
Postura tónica bilateral	Lóbulo frontal (corteza motora suplementaria)
Movimientos simples (p. ej., sacudidas de extremidades, marcha jacksoniana)	Lóbulo frontal contralateral Corteza motora suplementaria
Desviación de cabeza y ojo con posturación	Ínsula
Sensación de sabor anormal (disgeusia)	Corteza insular-orbital-frontal
Anomalías viscerales o autonómicas (p. ej., aura epigástrica, salivación)	Lóbulo anterointerno temporal
Alucinaciones olfativas	Amígdalas, región opercular
Movimientos de masticación, salivación, cese del habla	Lóbulo temporal
Conductismos automáticos complejos	Lóbulo temporal posterior o amígdala-hipocampo
Alucinaciones visuales (imágenes formadas)	Lóbulo parietal (corteza sensorial)
Perturbaciones sensoriales localizadas (p. ej. hormigueo o entumecimiento de una extremidad o medio cuerpo)	
Alucinaciones visuales (imágenes no formadas)	Lóbulo occipital

Un aura a menudo precede a las crisis parciales complejas. Los pacientes suelen ser conscientes de su entorno, pero pueden experimentar alteración del conocimiento. Los pacientes también pueden experimentar automatismos orales (masticación involuntaria o chasquear los labios), automatismos de manos o de las extremidades (movimientos involuntarios automáticos), articulación de sonidos ininteligibles, posturación tónica o distónica de la extremidad contralateral al foco del ataque, desviación de la cabeza y los ojos, por lo general en un dirección contralateral al foco del ataque, y movimientos de ciclismo o pedaleo con las piernas, sobre todo cuando la crisis emana de las regiones craneales frontal interna u orbitofrontal. Los síntomas motores desaparecen después de uno o dos minutos, y la confusión y desorientación uno a dos minutos después. Es frecuente la amnesia poscrítica.

Enfermedades tratables

Los compuestos de la invención se utilizan para tratar la epilepsia, cualquiera que sea su causa, ya sean los tumores, el traumatismo craneal, las infecciones del sistema nervioso central, la medicación o los fármacos ilícitos (epilepsia provocada farmacológicamente), cambios en los ciclos hormonales, o enfermedades genéticas, congénitas o del desarrollo. La epilepsia mioclónica juvenil, el estado epiléptico (complejo o parcial), la epilepsia refleja (como la epilepsia primaria de la lectura y la epilepsia fotosensible), epilepsia de ausencia infantil y el síndrome de Lennox-Gastaut son ejemplos de tipos específicos de epilepsia que se pueden tratar con los compuestos de la invención; los compuestos de la invención pueden utilizarse también para tratar diferentes tipos.

Los compuestos de la invención se utilizan para tratar las crisis epilépticas, como las crisis generalizadas y parciales descritas anteriormente. Por lo tanto, los ejemplos de las crisis epilépticas generalizadas que pueden tratarse con los compuestos de la invención comprenden los espasmos infantiles, crisis de ausencia típicas, crisis de ausencia

atípicas, crisis atónicas, crisis tónicas, crisis tonicoclónicas, crisis mioclónicas y crisis febriles. Ejemplos de crisis parciales que se pueden tratar con los compuestos de la invención comprenden crisis parciales simples que afectan el lóbulo frontal, el lóbulo frontal contralateral, la corteza motora complementaria, la ínsula, la corteza insular-orbital-frontal, el lóbulo temporal anterointerno, el núcleo amigdalino (especialmente la región opercular y/o otras), el lóbulo temporal, el lóbulo temporal posterior, el núcleo amigdalino, el hipocampo, el lóbulo parietal (especialmente la corteza sensorial y/u otras regiones), el lóbulo occipital y/u otras regiones del cerebro.

5

Compuestos de la invención

"Ariilo", como se usa en la presente memoria, significa cualquier anillo o sistema anular que contiene al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo o bifenilo. Cada anillo puede estar sustituido o no sustituido.

- 10 "Heteroarilo", como se usa en la presente memoria, significa un anillo aromático o sistema de anillo aromático en el que 1, 2 o 3 de los átomos en al menos un anillo son N, S u O. Esto comprende, por ejemplo, anillos monocíclicos ariilo en el que al menos un nitrógeno, oxígeno, o átomo de azufre está en el anillo, y sistemas de anillos aromáticos bicíclicos en los que al menos un nitrógeno, oxígeno, o átomo de azufre está en al menos uno de los anillos. Los ejemplos de heteroarilo comprenden piridinilo, furilo, tienilo, benzotienilo, benzofurilo, quinolinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo y similares. Cada anillo puede estar sustituido o no sustituido.
- 15

Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de sustituyentes que tienen las restricciones definidas en la presente memoria comprenden, pero no se limitan a, los siguientes: hidrocarbilo, es decir un resto que consiste en carbono e hidrógeno solamente, como por ejemplo, pero no limitado a,

- a. alquilo, es decir hidrocarbilo sin dobles o triples enlaces, como por ejemplo, pero no limitado a,
- 20 i) alquilo lineal, p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc.,
- ii) alquilo ramificado, p. ej., *iso*-propilo, *t*-butilo y otros isómeros de butilo ramificados, isómeros de pentilo ramificados, etc.,
- iii) cicloalquilo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc., que puede estar opcionalmente fusionado a otro sustituyente cicloalquilo o fenilo;
- 25 iv) combinaciones de alquilo lineal, ramificado y/o cicloalquilo;
- b. alquenilo, p. ej. hidrocarbilo que tiene 1 o más dobles enlaces, como por ejemplo alquenilo lineal, ramificado o cicloalquenilo;
- c. alquinilo, p. ej. hidrocarbilo que tiene 1 o más triples enlaces, como por ejemplo lineal o ramificado (alquinilo);
- d. combinaciones de alquilo, alquenilo y/o alquinilo;

30 alquil-CN, tales como $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$; $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$ y similares;

hidroxialquilo, es decir, alquil-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo y similares;

sustituyentes de éter, como por ejemplo -O-alquilo, alquilo-O-alquilo y similares;

éter hidroxialquílico, tal como -COOH,

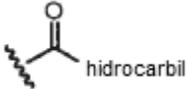
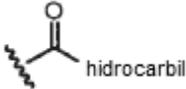
sustituyentes de tioalquil y tioéter, como por ejemplo alquil-S-, alquil-S-alquil y similares;

35 sustituyentes amínicos, como por ejemplo $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo, N-alquil¹alquilo² (es decir, alquil¹ y alquil² son los mismos o diferentes, y ambos están unidos a N), alquil-NH₂, alquil-NH-alquil, alquil-N-alquil¹alquil² y similares;

aminoalquilo, que significa alquil-amina, tal como aminometil ($-\text{CH}_2$ -amina), aminoetilo y similares;

sustituyentes éster, como por ejemplo $-\text{CO}_2$ -alquilo, $-\text{CO}_2$ -fenilo, etc.;

otros sustituyentes carbonilo, como por ejemplo aldehídos, cetonas, tales como acilo

40  (es decir,  hidrocabil) y similares; en particular, se contemplan acetilo, propionilo, benzoilo y sustituyentes;

fenilo y fenilo sustituido; el fenilo y fenilo sustituido pueden estar opcionalmente condensados con otro sustituyente fenilo o cicloalquilo;

fluorocarbonos e hidrofluorocarbonos como $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, etc.;

-CN, y

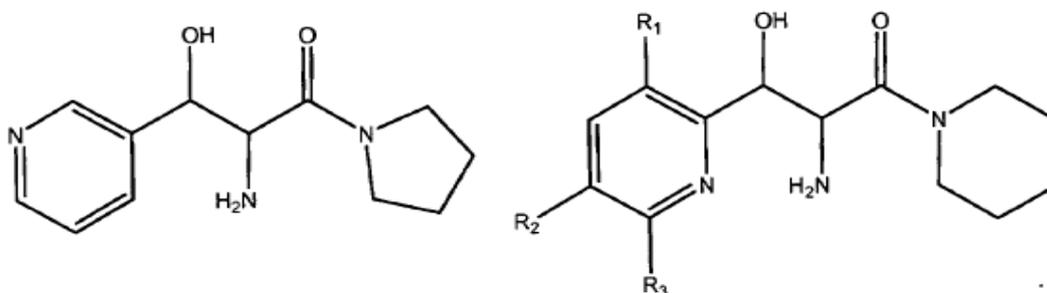
-F, -Cl, -Br, o -I.

También son posibles combinaciones de los sustituyentes anteriores, sujetos a las restricciones definidas.

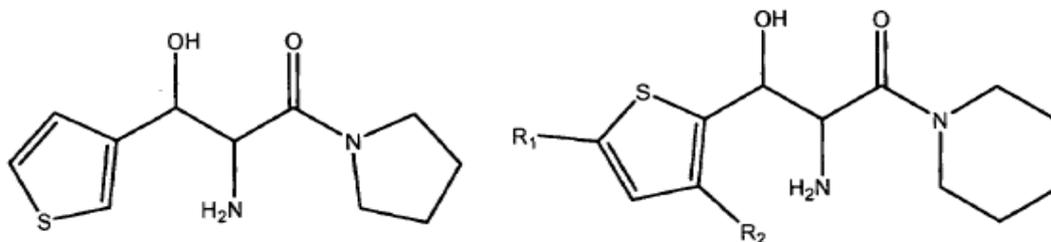
- 5 Los sustituyentes deben ser suficientemente estables para ser almacenados en una botella a temperatura ambiente en una atmósfera normal durante al menos 12 horas, o lo suficientemente estable como para ser útiles para cualquier propósito descrito en la presente memoria.

- 10 Si un sustituyente es una sal, por ejemplo de un ácido carboxílico o una amina, el contraión de dicha sal, es decir, el ión que no está unido por enlace covalente al resto de la molécula no tiene importancia a los efectos del número de átomos pesados en un sustituyente. Así, por ejemplo, la sal $-\text{CO}_2^-\text{Na}^+$ es un sustituyente estable que consta de 3 átomos pesados, es decir el sodio no tiene importancia. En otro ejemplo, la sal $-\text{NH}(\text{Me})_2^+\text{Cl}^-$ es un sustituyente estable que consta de 3 átomos pesados, es decir, el cloro no tiene importancia.

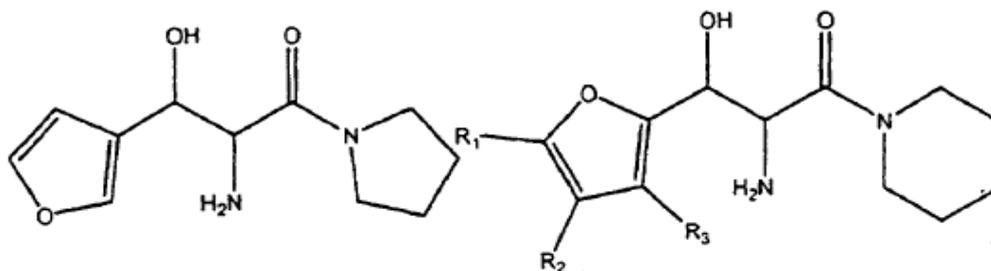
A puede ser piridinilo, lo que significa que se contemplan los compuestos de estructuras tales como las mostradas a continuación. En estas estructuras, R1, R2 y R3 son sustituyentes como se definen en la presente memoria:



A puede ser tienilo, lo que significa que se contemplan los compuestos de estructuras tales como las mostradas a continuación. En estas estructuras, R1 y R2 son sustituyentes como se definen en la presente memoria:



- 20 A puede ser furilo, lo que significa que se contemplan los compuestos de estructuras tales como las mostradas a continuación. En estas estructuras, R1, R2 y R3 son sustituyentes como se define en la presente memoria:



Cada sustituyente puede ser independientemente alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

A puede estar insustituído o tiene un sustituyente isopropilo.

Cada sustituyente puede ser -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

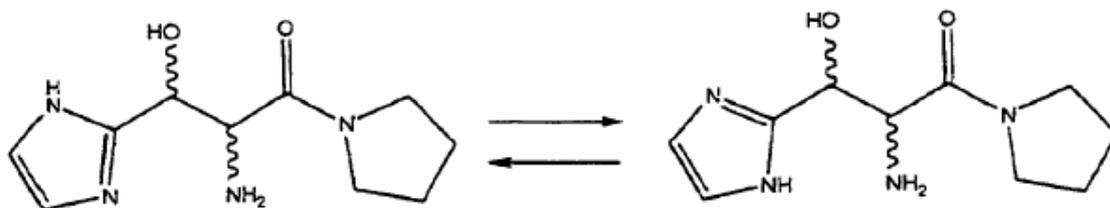
En otra realización, A es piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo o pirazinilo con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes.

A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto comprende sales, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de una entidad química de la estructura o nomenclatura química representada.

- 5 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que sea adecuada para la administración a un animal o ser humano. Un farmacéuticamente sal aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en un ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un ácido o base conjugada, asociado con uno o más contraiones correspondientes. Las sales se pueden formar a partir de o
- 10 incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados (p. ej., ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (p. ej., aminas) o ambos (p. ej., iones bipolares).

- Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden proceder de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. De particular interés son los iones inorgánicos, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden prepararse con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono, di y trialkilaminas o etanolaminas. También pueden formarse sales con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden
- 15 formar una sal con un compuesto que comprende un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

- Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio entre sí. A menudo, pero no necesariamente, comprenden una transferencia de un protón, un átomo de hidrógeno o un ion hidruro. Por ejemplo, las estructuras de la presente memoria se pretende que comprendan, pero no se limitan a, las formas tautómeras se muestran a
- 20 continuación:



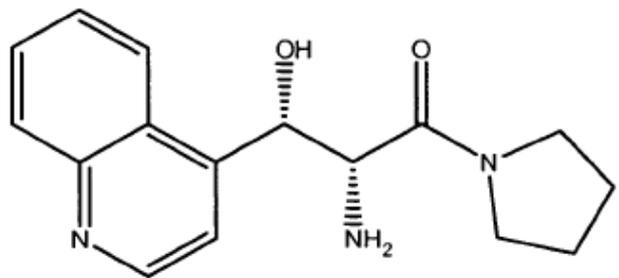
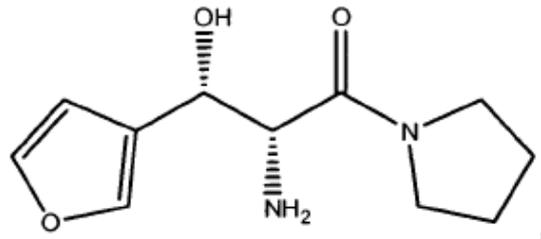
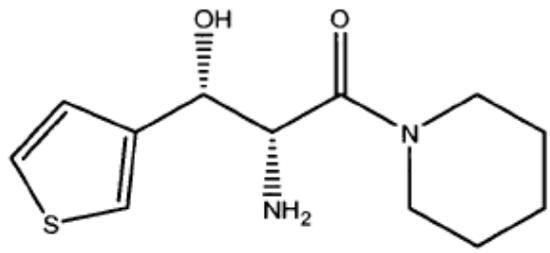
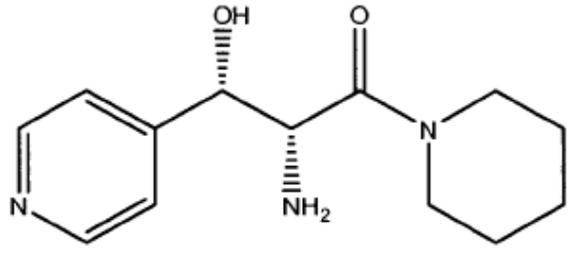
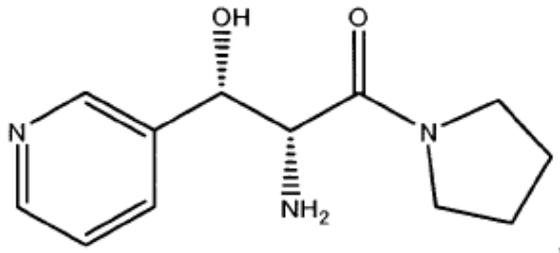
A menos que la estereoquímica esté representada de forma explícita, una estructura comprende todos los posibles estereoisómeros, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

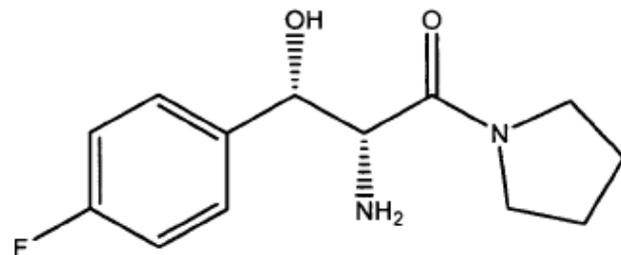
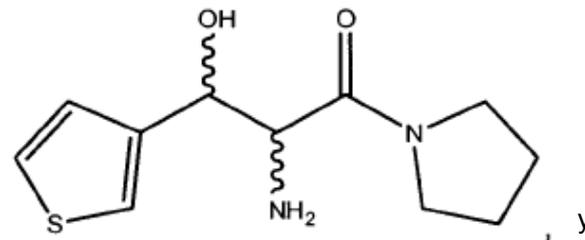
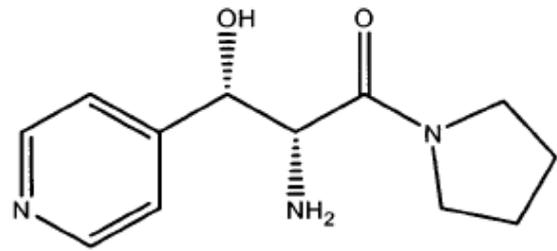
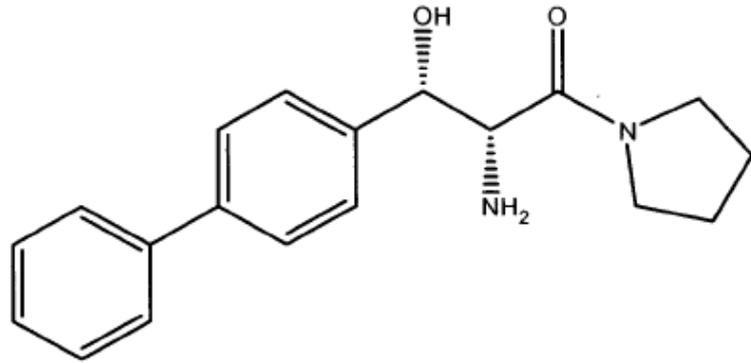
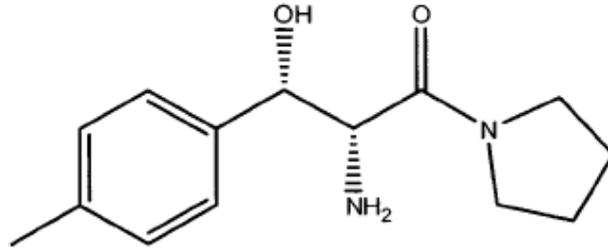
- 25 Son posibles formas sólidas alternativas de los compuestos. Estas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de poner en práctica los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas amorfas sólidas, cristales y similares.

Los métodos para producir los compuestos de la invención se describen en, por ejemplo, la Solicitud de Patente de EE.UU. publicación nº 2009/0036436.

- 30 Las composiciones útiles en la utilización de la invención pueden incluir además un excipiente. Dicho excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; éste generalmente se mezcla con el compuesto activo, o se permite que diluya o contenga el compuesto activo. Si es un diluyente, el vehículo puede ser material sólido, semisólido, o líquido que actúa como excipiente o vehículo del compuesto activo. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes.

- 35 Ejemplos de compuestos de la invención comprenden los siguientes





Métodos de tratamiento

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden utilizarse para tratar a un paciente que padece un trastorno epiléptico.

- 5 "Tratar", como se usa en la presente memoria, significa tratar con un medicamento. Comprende, por ejemplo, la administración de un compuesto de la invención para prevenir la aparición de un ataque, para aliviar su gravedad y

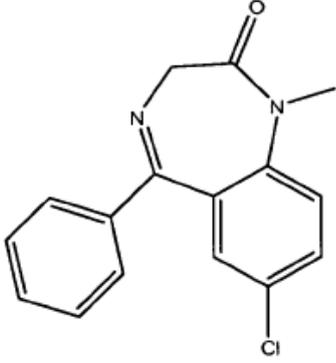
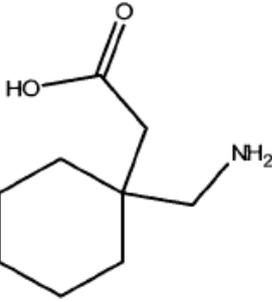
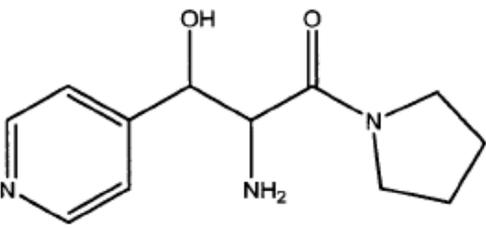
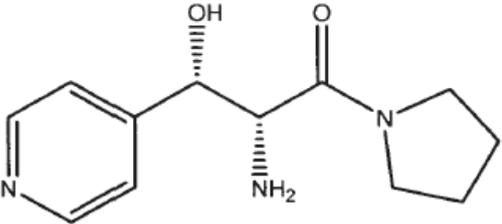
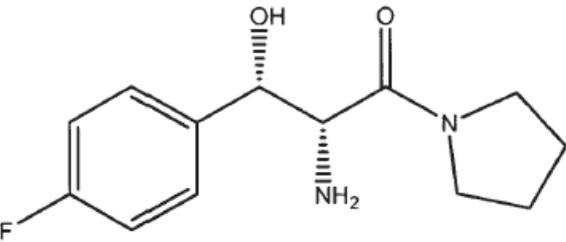
para evitar su reaparición.

- Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades farmacéuticamente eficaces. Dichas cantidades son normalmente la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de crisis epilépticas, esta cantidad sería más o menos la necesaria para reducir la frecuencia y/o la gravedad de los síntomas a niveles tolerables. Para personas adultas, las cantidades farmacéuticamente eficaces estarán comprendidas generalmente en el intervalo de 1-1.000 mg/día, como por ejemplo 1-25 mg/día, 25-50 mg/día, 50-75 mg/día, 75-100 mg/día, 100-150 mg/día, 150-200 mg/día, 200-250 mg/día, 250-300 mg/día, 300-350 mg/día, 350-400 mg/día, 400-450 mg/día, 450-500 mg/día, 500-550 mg/día, 550-600 mg/día, 600-650 mg/día, 650-700 mg/día, 700-750 mg/día, 750-800 mg/día, 800-850 mg/día, 850-900 mg/día, 900-950 mg/día, 950-1.000 mg/día. Las dosis más altas (1.000 - 3000 mg/día) también pueden ser eficaces. La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la epilepsia, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente y la vía de administración. En una realización, los compuestos de la invención se administran a dosis que son farmacéuticamente eficaces, pero que no producen sedación.
- 5
- 10
- 15 Al paciente se le puede administrar el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece de náuseas. Dichas otras vías pueden incluir, por ejemplo, modos de administración transdérmico, intraperitoneal, parenteral, subcutáneo, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenoso e intrarrectal.

Ejemplos

- 20 Los inventores compararon la actividad anticonvulsionante de los compuestos de la invención frente a dos medicamentos conocidos contra las convulsiones epilépticas, diazepam y gabapentina.

Tabla 1 - Compuestos seleccionados de la invención y dos medicamentos conocidos contra las convulsiones epilépticas.

COMPUESTO	ESTRUCTURA
Diazepam	
Gabapentina	
A (racemato)	
B	
C	

A ratones C57B/6 macho (20-25g) se les administró por vía intraperitoneal Compuesto A (1 mg/kg), Compuesto B (1 o 10 mg/kg), Compuesto C (1 mg/kg), diazepam (0,5 mg/kg), gabapentina (50 mg/kg), o vehículo (ddH 2O) antes del tratamiento con pentilentetrazol (PTZ, 50 mg/kg IP). Los compuestos A, B, C y gabapentina se administraron 60 minutos antes, y diazepam o vehículo se administró 30 minutos antes de PTZ. Inmediatamente después de la inyección de PTZ, los ratones se colocaron individualmente en una jaula de observación y se registró la latencia de la aparición de la primera crisis (nivel 3 o superior; Tabla 2), así como el número de cada tipo de crisis (véase la Tabla 2 para el método de puntuación modificado a partir de la escala utilizada por Rizwan *et al.*, *Pol. J. Pharmacol.*, 55 (6):965-71 (2003)).

5

Se puntuó a los animales durante un total de 10 minutos cada uno, y se observaron durante una hora después de los signos de angustia (todos los animales volvieron a la normalidad, si más lentos/cansados, niveles de actividad de 12-20 minutos después de la administración de PTZ). Los comportamientos de nivel 1 y 2 no se consideraron crisis epilépticas, pero se anotaron para mantener un seguimiento de cualquier posible efecto sedante o anormal después del tratamiento con fármacos. No hubo diferencias entre los grupos en estas puntuaciones y, por tanto, estos datos no se incluyeron en el análisis de crisis epilépticas.

10

Tabla 2 - Sistema de puntuación de PTZ

15

PUNTUACIÓN	CONDUCTA OBSERVADA
0	Sin cambios
1	Inmóvil, mirando fijamente
2	Masticando, rascándose
3	Postura rígida, extensión de la cola
4	Sacudida/contracción mioclónica única
5	Crisis clónica que afecta a la cabeza y a las extremidades anteriores
6	Fase tónica, clono prolongado
7	Fase tónica, carrera desmandada, fase clónica

Estadística

Los datos se expresan en número de crisis mioclónicas (episodios de nivel 3 + nivel 4), número de crisis clónicas (episodios de nivel 5), y número de episodios tonicoclónicos (episodios de nivel 6 + nivel 7; Tabla 3-1), así como la latencia al inicio de la primera crisis (en segundos). La suma de cada tipo de crisis/ratón (mioclónica, clónica o clonicatónica) se introdujo en GraphPad Prism y se analizó por ANOVA de un factor con pruebas de comparaciones múltiples de Dunnett *post-hoc* respecto al vehículo + PTZ. Se determinó la significación global cuando $P < 0,0125$ (corregida para el número de grupos). Las comparaciones *post-hoc* se consideraron significativas cuando $P < 0,05$.

20

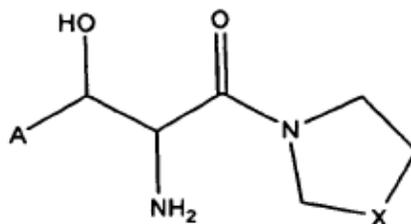
ES 2 440 068 T3

Tabla 3 - Efectos generales de tratamientos determinados por ANOVA de un factor. Las pruebas de comparaciones múltiples de Dunnett *post-hoc* identificaron diferencias entre los grupos de cada tratamiento con respecto a la referencia. *, ** y *** indican P <0,05, P <0,01 y P <0,001 respecto al vehículo, respectivamente. N = 6-26/grupo.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Latencia hasta la primera crisis (segundos)	Número de episodios		
			Mioclónicos	Clónicos	Tonicoclónicos
Vehículo	0	96,12 ± 15,25	11,18 ± 2,02	5,43 ± 1,13	3,14 ± 0,57
Diazepam	0,5	546,4 ± 53,60***	0,0 ± 0,0***	0,0 ± 0,0***	0,60 ± 0,60***
Gabapentina	50	194,8 ± 30,41	1,20 ± 0,55***	0,90 ± 0,18**	0,20 ± 0,13***
A	1	342,8 ± 76,7***	1,40 ± 0,4***	0,2 ± 0,1**	0,5 ± 0,2**
B	1	208,8 ± 84,29	0,83 ± 0,31**	0,83 ± 0,17*	0,0 ± 0,0**
	10	308,9 ± 92,55*	0,17 ± 0,17**	0,50 ± 0,22*	0,33 ± 0,21*
C	1	367,1 ± 78,30***	2,00 ± 1,02**	0,10 ± 0,10**	0,0 ± 0,0***

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula siguiente o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un ataque epiléptico:



5 en la que:

X es CH₂ o CH₂-CH₂; y

A es arilo o heteroarilo que tiene 1 a 3 átomos seleccionados de N, S y O, los grupos arilo y heteroarilo que tienen 0 a 3 sustituyentes que comprende cada uno 0 a 8 átomos de carbono, 0 a 3 átomos de oxígeno, 0 a 3 átomos de halógeno, 0 a 2 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de azufre y 0 a 24 átomos de hidrógeno.

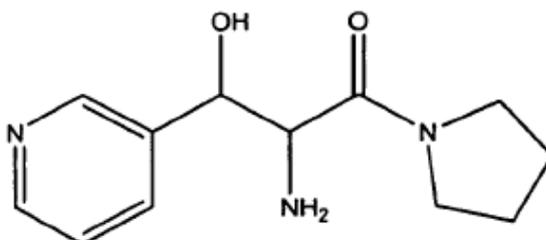
10 2. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según la reivindicación 1, en el que A es piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, metilfenilo opcionalmente sustituido o bifenilo opcionalmente sustituido.

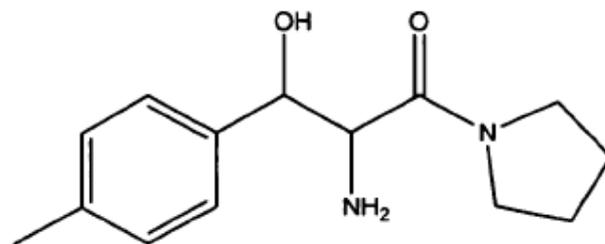
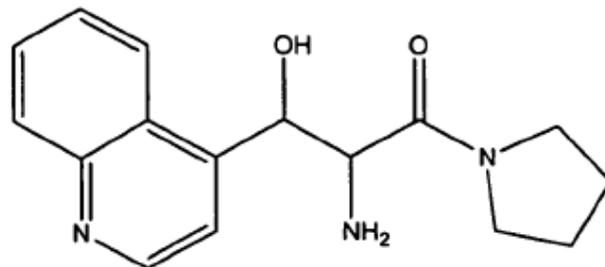
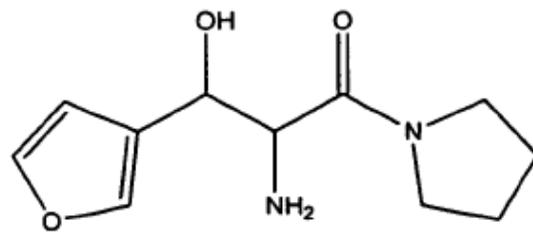
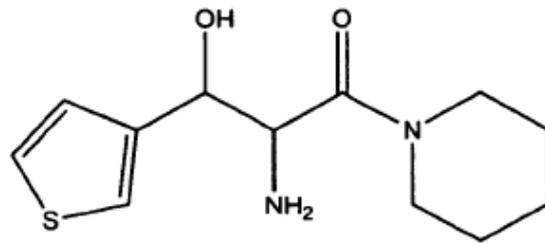
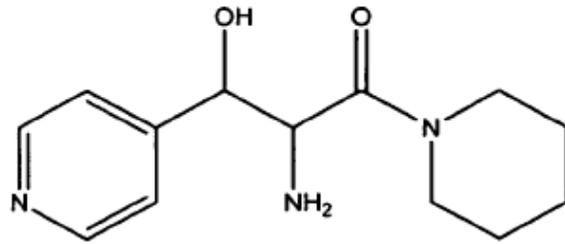
15 3. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que A no está sustituido.

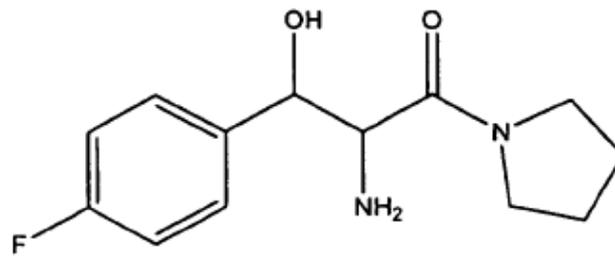
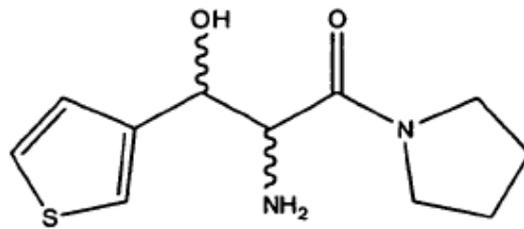
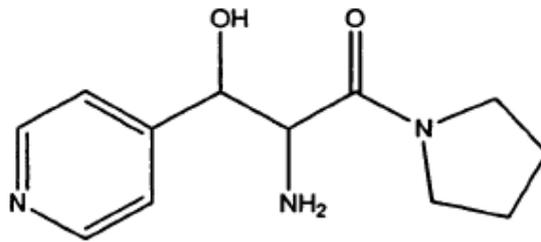
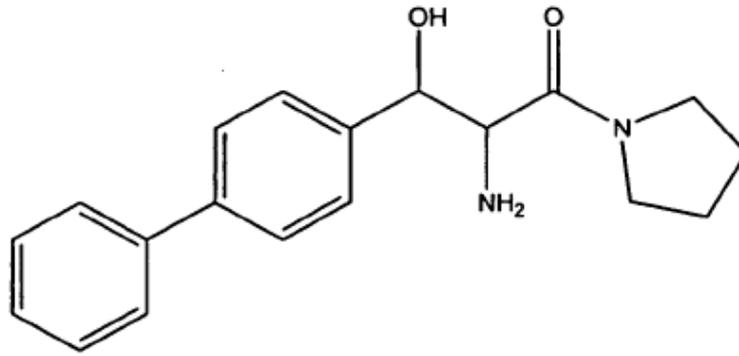
4. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la crisis es un espasmo infantil, una crisis de ausencia típica, una crisis de ausencia atípica, una crisis atónica, una crisis tónica, una crisis tonicoclónica, una crisis mioclónica y una crisis febril.

20 5. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la crisis es una crisis parcial simple que afecta el lóbulo frontal, el lóbulo frontal contralateral, la corteza motora complementaria, la ínsula, la corteza insular-orbital-frontal, el lóbulo temporal anterointerno, el núcleo amigdalino, el lóbulo temporal, el lóbulo temporal posterior, el hipocampo, el lóbulo parietal o el lóbulo occipital.

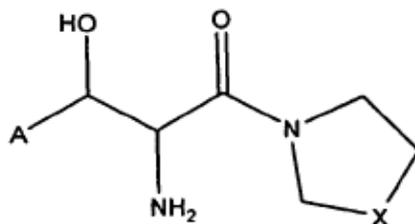
25 6. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según cualquier reivindicación anterior, que es uno de los compuestos siguientes o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables:







7. Un compuesto representado por la fórmula siguiente o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la epilepsia:



en la que:

5 X es CH₂ o CH₂CH₂; y

A es arilo o heteroarilo que tiene 1 a 3 átomos seleccionados de N, S y O, los grupos arilo y heteroarilo que tienen 0 a 3 sustituyentes que comprende cada uno 0 a 8 átomos de carbono, 0 a 3 átomos de oxígeno, 0 a 3 átomos de halógeno, 0 a 2 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de azufre y 0 a 24 átomos de hidrógeno.

10 8. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según la reivindicación 7, en el que A es piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, metilfenilo opcionalmente sustituido o bifenilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que A no está sustituido.

15 10. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la epilepsia es la epilepsia mioclónica juvenil, el estado epiléptico complejo, el estado epiléptico parcial, la epilepsia refleja, la epilepsia de ausencia infantil o el síndrome de Lennox-Gastaut.

20 11. Un compuesto o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que es uno de los compuestos siguientes o una de sus sales, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables:

