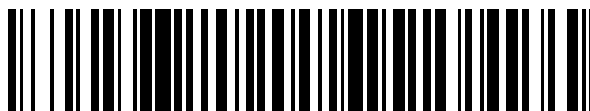


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 260**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2013 PCT/US2013/070885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO2014085153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2013 E 13802786 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2925754**

54 Título: **6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1h-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona como un antagonista del receptor ampa dependiente de tarp-gamma 8**

30 Prioridad:

27.11.2012 US 201261730273 P

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

21.06.2017

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**REEL, JON KEVIN;
PORTER, WARREN JAYE y
WITKIN, JEFFREY MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 618 260 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

6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1h-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona como un antagonista del receptor ampa dependiente de tarp-gamma 8

5 La epilepsia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, siendo el 30-40% de los pacientes tratados resistentes a las farmacoterapias actuales y manteniéndose solamente aproximadamente el 8% de los pacientes tratados libres de convulsiones. Frecuentemente, se dice que una persona padece epilepsia cuando tiene dos o más convulsiones epilépticas no provocadas. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), define una convulsión epiléptica como "una incidencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal sincrónica o excesiva anormal en el cerebro". Se cree que las convulsiones tienen una serie de causas subyacentes que dificultan adicionalmente el tratamiento de la epilepsia. Las convulsiones han sido divididas según su presentación clínica incluyendo convulsiones generalizadas (ausencia, atónica, tónica-clónica (gran mal), y mioclónica), convulsiones de aparición parcial simples y complejas, convulsiones gelásticas, convulsiones dacrísticas y estados epilépticos. Las terapias actuales se dirigen a una diversidad de mecanismos incluyendo agonismo del receptor GABA (ácido γ -aminobutírico), bloqueadores del canal de calcio tipo-T, moduladores del canal de sodio, modulación de la proteína vesicular sináptica SV2A, e inhibición de GABA transaminasa. Más recientemente, se han investigado antagonistas del receptor AMPA también para el tratamiento de convulsiones.

20 Los receptores AMPA (ácido α -amino-4-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propiónico) son canales iónicos sensibles al glutamato en las membranas post-sinápticas de las sinapsis excitadoras en el sistema nervioso central y son en gran medida responsables de la mediación de la neurotransmisión rápida a través de los huecos sinápticos. Los antagonistas del receptor AMPA son agentes anticonvulsionantes conocidos y su capacidad de modular a la baja la neurotransmisión excitadora es clave para su potencial terapéutico anti-epiléptico. Sin embargo, debido a que la actividad del receptor AMPA es tan omnipresente en el SNC, el antagonismo general afecta a la mayoría de las áreas del SNC resultando en efectos indeseados, tales como ataxia, sedación y/o vértigo, compartidos por todos los antagonistas del receptor AMPA generales conocidos. Típicamente, estos antagonistas generales tienen ventanas de dosificación terapéuticas muy estrechas, lo que significa que típicamente las dosis necesarias para obtener actividad anti-convulsionante son cercanas a o se solapan con las dosis a las que se observan los efectos indeseados. (Michael A. Rogawski. "Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target" *Epilepsy Currents* 11.2 (2011)).

30 Las Proteínas Reguladoras del Receptor AMPA de la Transmembrana (TARPs), son una familia de proteínas, descubierta muy recientemente, que se ha encontrado que se asocian con y modulan la actividad de los receptores AMPA. Varias TARPs son bastante específicas de la región en el cerebro, conduciendo a diferenciación fisiológica de la actividad del receptor AMPA. Por ejemplo, los receptores AMPA dependientes de TARP $\gamma 2$ (estargazina) están localizados principalmente en el cerebelo y la corteza cerebral y los receptores AMPA dependientes de TARP $\gamma 8$ están localizados principalmente en el hipocampo, cuya región es particularmente relevante al origen y/o la propagación de la convulsión. Se ha teorizado que el uso TARPs individuales como objetivo puede permitir la modulación selectiva de circuitos cerebrales específicos sin afectar globalmente la transmisión sináptica. (Gill, Martin B. y Bredt, David S., *Neuropsychopharmacology* 36(1): 362-363 (2011)).

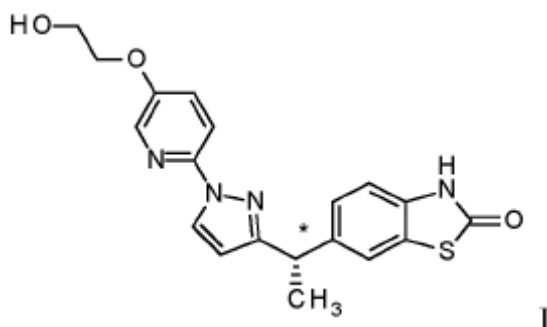
40 Levetiracetam ((S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida), gabapentina (ácido 2-[1-(aminometil)ciclohexil]acético), topiramato (sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranososa) y carbamazepina (5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida) son fármacos terapéuticos principales actuales para convulsiones epilépticas. Ninguno de los fármacos aprobados actualmente parece actuar completamente a través de la modulación de los receptores AMPA.

45 Talampanel ((8R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo(4,5-h) [2,3]benzodiazepina), selurampanel (BGG492) (N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-illmetansulfonamida) y parampanel (5'-(2-cianofenil)-1'-feni-1,2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona) son antagonistas del receptor AMPA (no dependientes/no selectivos de TARP) generales que están siendo ensayados como anti-epilépticos. El documento EP 1 300 396 A1 divulga derivados de 1,2-dihidropiridina como antagonistas de AMPA y kainato para el tratamiento de trastornos con degeneración nerviosa, daño cerebrovascular, epilepsia y/o dolor.

50 En al presente memoria, se sugiere que un antagonista del receptor AMPA dependiente de TARP $\gamma 8$ no competitivo, selectivo, podría ser un terapéutico anti-convulsivo/anti-epiléptico eficaz sin los efectos secundarios (por ejemplo, sedación, ataxia y/o vértigos) de los antagonistas de AMPA (no dependientes/no selectivos de TARP) o los antagonistas de AMPA dependientes de TARP $\gamma 2$ generales, que se asocian más con el antagonismo del receptor AMPA en el cerebelo.

55 La presente invención proporciona un compuesto que exhibe una actividad antagonista del receptor AMPA dependiente de TARP $\gamma 8$, potente y selectiva, *in vitro*, así como eficacia en modelos animales de convulsión y dolor. De esta manera, la presente invención proporciona un compuesto que se cree que es útil para el tratamiento de convulsiones en pacientes con epilepsia, tal como por ejemplo, convulsiones de aparición parcial simples y/o complejas, y/o convulsiones

generalizadas primarias y/o secundarias. Además, el compuesto de la invención puede ser útil también en el tratamiento del dolor. Más particularmente, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I



10 (es decir 6-((S)-1-{1-(5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, este aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de convulsiones, tales como por ejemplo convulsiones de aparición parcial simples y/o complejas, y/o convulsiones generalizadas primarias y/o secundarias, en pacientes con epilepsia, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Además, este aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente terapéutico que es un fármaco antiepiléptico, tal como por ejemplo levetiracetam, gabapentina, topiramato o carbamazepina, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

20

La presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de convulsiones, tales como por ejemplo convulsiones de aparición parcial simples y/o complejas, y/o convulsiones generalizadas primarias y/o secundarias, en un mamífero con epilepsia, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de este aspecto de la invención, el procedimiento además comprende la administración en combinación simultánea, separada o secuencial, de un segundo agente terapéutico que es un fármaco antiepiléptico, tal como por ejemplo levetiracetam, gabapentina, topiramato o carbamazepina. En una realización particular de estos procedimientos de tratamiento, el mamífero es un ser humano.

25

La presente invención proporciona también el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia. Dentro de este aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de convulsiones, tal como por ejemplo convulsiones de aparición parcial simples y/o complejas, y/o convulsiones generalizadas primarias y/o secundarias, en un mamífero, particularmente un ser humano, con epilepsia. Además, este aspecto de la invención proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación simultánea, separada o secuencial con un fármaco antiepiléptico, tal como por ejemplo levetiracetam, gabapentina, topiramato o carbamazepina, en el tratamiento de convulsiones en un mamífero, particularmente un ser humano, con epilepsia.

30

35

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de convulsiones, tal como por ejemplo convulsiones de aparición parcial simples y/o complejas, y/o convulsiones generalizadas primarias y/o secundarias, en un mamífero, particularmente un ser humano, con epilepsia. Además, la invención proporciona el uso del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de convulsiones, tales como por ejemplo convulsiones de aparición parcial simples y/o complejas, y/o convulsiones generalizadas primarias y/o secundarias, en un mamífero, particularmente un ser humano, con epilepsia, en el que dicho medicamento debe ser administrado en combinación simultánea, separada o secuencial con un segundo agente terapéutico que es un fármaco antiepiléptico, tal como por ejemplo levetiracetam, gabapentina, topiramato o carbamazepina.

40

45

Todavía otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

50

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor en un mamífero que comprende la

administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización particular de este procedimiento de tratamiento, el mamífero es un ser humano.

5 Otro aspecto de la invención proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor, particularmente en un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

10 Los compuestos de la presente invención tienen fragmentos básicos y ácidos y, por consiguiente, reaccionan con un número de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención están contempladas dentro del alcance de la presente solicitud. LA expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier sal del compuesto de la invención que es sustancialmente no tóxica para organismos vivos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCH/Wiley-VCH, 2008); y S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, N° 1, 15 Enero de 1977.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria se definen como sigue:

"AMPA" significa ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propiónico.

"Salmuera" significa NaCl saturado.

20 "CHO" significa ovario de hámster chino

"CTZ" significa ciclotiazida

"DCM" significa diclorometano

"DMEM" significa Medio Eagle Mínimo de Dulbecco.

"DMSO" significa dimetilsulfóxido (perdeuterado (d6) si es para NMR).

25 "ED₅₀" significa la dosis que produce 50% del efecto máximo observado.

"Eq" significa equivalente molar.

"EtOAc" significa acetato de etilo.

"EtOH" significa etanol.

"FLIPR" significa lector de placa de imagen fluorescente.

30 "HBSS" significa Solución Salina Tamponada de Hank.

"HEPES" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etansulfónico.

"HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión.

"hr." o "h" significa hora u horas.

"IC₅₀" significa la concentración a la que se consigue el 50% de la inhibición máxima.

35 "LCMS" significa espectrometría de masas para cromatografía líquida.

"MeOH" significa metanol.

"min." o "m" significa minutos.

"MS" significa espectroscopia de masas o espectro de masas.

"p.o." significa *per os*, por la boca

40 "PTZ" significa pentilentetrazol.

"RT" significa tiempo de retención

"S.C." significa subcutáneo.

"SEM" significa error estándar de la media.

"TARP" significa Proteína Reguladora del Receptor AMPA de la Transmembrana.

5 "THF" significa tetrahidrofurano.

"VCD" significa dicroísmo circular vibracional.

"XRPD" significa difracción de rayos-X en polvo.

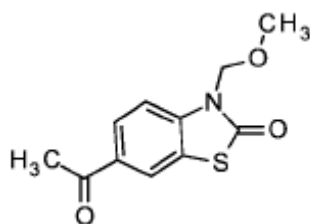
Química General

10 El compuesto de la presente invención puede ser preparado mediante procedimientos generales bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas de reacción son bien conocidas en la técnica y las sustituciones apropiadas de disolventes y co-reactivos están dentro de los conocimientos de la técnica. De manera similar, las personas con conocimientos en la materia apreciarán que los intermediarios sintéticos pueden ser aislados y/o purificados mediante diversas técnicas bien conocidas según sea necesario o se desee y que frecuentemente será posible usar diversos intermediarios directamente en etapas sintéticas

15 subsecuentes con poca o ninguna purificación. Además, la persona con conocimientos en la materia apreciará que, en algunas circunstancias, el orden en el que son introducidos los fragmentos no es crítico.

En las preparaciones y los ejemplos ilustrativos siguientes, los disolventes son eliminados generalmente bajo presión reducida (evaporados). En algunos procedimientos, los rendimientos indicados son rendimientos crudos representativos para productos que se aíslan mediante evaporación o filtración y se usan directamente sin purificación adicional.

20 Preparación 1: 6-acetil-3-(metoximetil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona



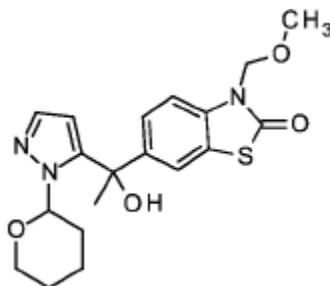
25

Añadir carbonato de cesio (1,5 Eq; 310,5 moles; 101,1 g) a una solución de 6-acetil-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (40,0 g, 207 mmoles) en dimetilformamida (690 ml). Añadir éter metílico de clorometilo (1,3 Eq, 269 mmoles, 20,4 ml) gota a gota y agitar a temperatura ambiente durante 18 hr. Transferir a un embudo separador, añadir EtOAc (1 l), lavar con agua 10 (2x200 ml) y, a continuación, salmuera (200 ml). Extraer nuevamente con DCM (300 ml). Secar las capas orgánicas

30 combinadas sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Suspender el concentrado en 200 ml de hexanos/EtOAc (75:25), y filtrar para dar 6-acetil-3-(metoximetil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona como un sólido blanco (37,0 g, 156 mmoles, 75% de rendimiento). LCMS (lenta) rt= 1,68 min., M+1=238.

Preparación 2: 6-[1-hidroxi-1-(1-tetrahidropiran-2-il-1H-pirazol-5-il)etil]-3-(metoximetil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (Mezcla racémica de diastereómeros)

35



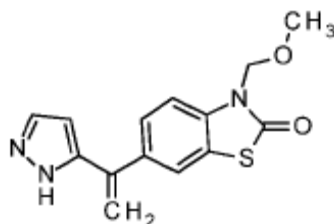
40

Añadir 1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (1,5 Eq, 202 mmoles, 30,8 g) (Aldrich) y THF (900 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 l secado bajo llama y enfriar a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Añadir t-butil litio (2,5 M en THF) (1,5 Eq, 202 mmoles; 81,0 ml) gota a gota, manteniendo al menos -68°C, y agitar durante 60 min. a -78°C. Añadir una

5 solución de 6-acetil-3-(metoximetil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (32,0 g, 134 mmoles) en THF (450 ml) gota a gota durante 45 min, y agitar a -78 durante 30 min. Retirar el baño de hielo seco y dejar calentar a -50°C y agitar durante 1 hr. (no dejar que la temperatura se eleve por encima de -45°C). Desactivar la reacción con MeOH (80 ml). Transferir a un embudo separador, añadir EtOAc (2.000 ml), y lavar con agua (500 ml) y, a continuación, salmuera (500 ml). Secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un aceite amarillo crudo. Purificar el material mediante HPLC, eluyendo con hexanos/EtOAc (6:4) para dar 6-[1-hidroxi-1-(1-tetrahidropiran-2-il-1H-pirazol-5-il)etil]-3-(metoximetil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona como una espuma blanca (44g, 113 mmoles, 84% de rendimiento) (Mezcla racémica de diastereómeros). LCMS (lenta) rt=1,76 min., M+1=288, y rt=1,86 min., M+1= 288

Preparación 3: 3-(metoximetil)-6-[1-(1H-pirazol-5- il)etenil]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona

10

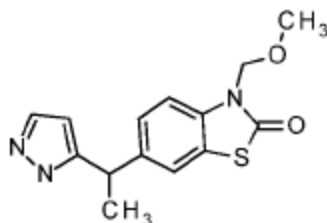


15 Añadir ácido trifluoroacético (20 Eq (molar), 2,26 moles, 170 ml) a una solución de 6-[1-hidroxi-1-(1- tetrahidropiran-2-il-1H-pirazol-5-il)etil]-3-(metoximetil)- 3H-1,3-benzotiazol-2-ona (44 g, 113 mmoles) en DCM (0,2 M, 8,81 moles, 565 ml) y agitar a temperatura ambiente durante la noche (~16 hr.). Concentrar la mezcla de reacción púrpura oscura resultante, disolver en EtOAc (2 l) y neutralizar la solución añadiendo lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado. Transferir a un embudo separador y extraer en EtOAc, lavar con agua (300 ml) y, a continuación, salmuera (300 ml). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar el material mediante HPLC, eluyendo con EtOAc/Hexanos (1:1) para dar 3-(metoximetil)-6-[1-(1H-pirazol-5-il)etenil]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (30 g, 104 mmoles, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. LCMS (lenta) pico de producto deseado a rt= 1,82 min., M+1= 288.

20

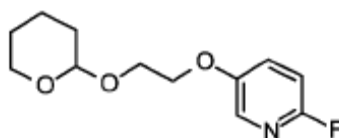
Preparación 4: 3-(metoximetil)-6-[1-(1H-pirazol-5-il)etil]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona

25



30 Añadir 5% de paladio/carbono (15 g; 7,0 moles) a un matraz purgado con N₂ y añadir EtOAc (250 ml). Añadir 3-(metoximetil)-6-(1-(1H-pirazol-5-il)etenil)-3H-1,3- benzotiazol-2-ona (29 g, 101 moles) como una solución en EtOAc (250 ml). Desgasificar bajo vacío y cargar con hidrógeno mediante un globo. Agitar durante la noche, evacuar el exceso de hidrógeno bajo presión y lavar con N₂. Filtrar a través de tierra diatomácea y concentrar para dar 3-(metoximetil)-6-[1-(1H-pirazol-5-il)etil]-3H-1,3- benzotiazol-2-ona como un aceite amarillo viscoso (27 g, 93 mmoles; 92% de rendimiento). El material puede llevarse a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (lenta) rt=1,73 min., M+1=290.

35 Preparación 5: 2-fluoro-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piridina



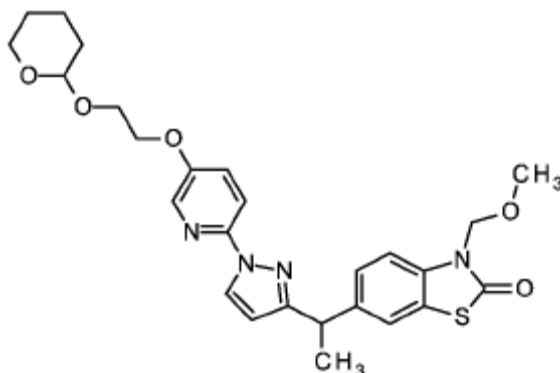
40 Añadir carbonato de cesio (3 Eq, 53,05 moles; 17,2 g) a una solución de 2-fluoro-5-hidroxipiridina (2,0 g, 1,00 Eq, 17,68 mmoles) en dimetilformamida (0,3 M; 762,37 moles; 59,0 ml), seguido de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (17,7 mmoles, g) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Transferir a un embudo separador y añadir EtOAc (500 ml). Lavar la capa orgánica, lavar con agua (300 ml) seguido de salmuera (200 ml). Secar sobre Na₂SO₄ filtrar y concentrar. Purificar la mezcla cruda mediante HPLC eluyendo con hexanos/EtOAc 7/3 para dar 2-fluoro-5-[2- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piridina como un aceite amarillo pálido (3,9 g, 16,2 mmoles; 91% de rendimiento). LCMS (lenta) rt= 1,8 min., m+1=242.

45

Preparación 6: 3-(metoximetil)-6-[1-[1-(5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil]-3H-1,3-

benzotiazol-2-ona (mezcla racémica de diastereómeros)

5

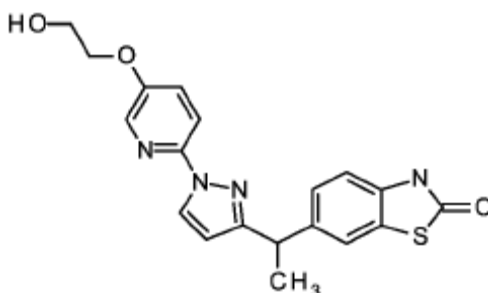


10 Disolver 3-(metoximetil)-6-{1-[1-(5-{2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi}piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (7,7 g, 26,6 moles) en dimetilformamida (0,2 M; 133 ml). Añadir t-butoxido de litio ((1,5 Eq de una solución molar 1,00 en THF), 39,9 mmoles; 39,9 ml)) y agitar durante 15 min. Añadir 2-fluoro-5-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piridina (2,00 Eq; 53,2 mmoles; 12,8 g). Calentar la reacción en un baño de aceite a 140°C y purgar con N₂ para eliminar el THF. Calentar la mezcla a reflujo durante 5 hr. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y desactivar con cloruro de amonio saturado. Extraer en EtOAc (2x200 ml), lavar con agua (2x100 ml), seguido de salmuera (200 ml). Secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar mediante HPLC (sílice) eluyendo con 40% EtOAc/hexanos para dar 3-(metoximetil)-6-{1-[1-(5-{2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi}piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}-3H-1,3-benzotiazol-2-ona como un aceite amarillo pálido (10 g; 19,6 mmoles, 74% de rendimiento). LCMS (lenta) rt= 2,6, M+1= 511.

15

Ejemplo 1: 6-(1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona, Racemato

20



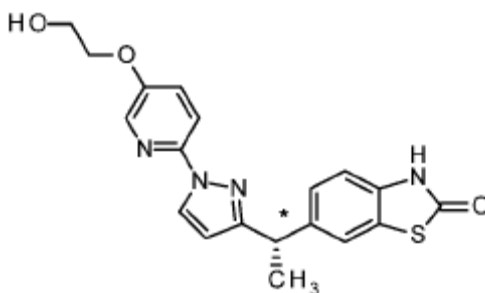
25

30 Disolver 3-(metoximetil)-6-{1-[1-(5-{2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi}piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (140 mg, 274,18 μmoles) en ácido trifluoroacético (0,05 M; 73 mmoles; 5,5 ml) y calentar a reflujo (~72°C) bajo N₂ durante 2 hr. (se observa un color anaranjado después de aproximadamente 10 min. y a 70°C). Enfriar la reacción a temperatura ambiente y concentrar bajo presión. Disolver el residuo en THF (0,05 M; 67 mmoles, 5,5 ml), añadir 28% de hidróxido de amonio (0,2 M; 9,9 moles; 1,4 ml) y agitar a temperatura ambiente durante ~1 hr. Diluir con EtOAc (100 ml), lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía líquida en una columna de gel de sílice de 25 g, eluyendo con un gradiente de 60-80% de EtOAc en hexanos para dar 6-(1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona como una espuma blanca (80 mg; 209 μmoles; 76% de rendimiento). LCMS (lenta) rt 1,8 min., M+1=383.

35

Ejemplo 2: 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (Isómero 1)

40



5 Disolver 6-(1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (330 mg) en MeOH (3,0 ml) y DCM (2,5 ml) y resolver en enantiómeros mediante cromatografía quiral usando Chiralcel® OJ-H (2,1x15 cm, columna de 5 µm, Chiral Technologies Europe), eluyendo con 40% de MeOH/CO₂ líquido, 70 ml/min., detección a 225 nm, inyectando 300 µl de alícuotas por ensayo. Las fracciones que contienen los enantiómeros separados se combinan y se concentran bajo vacío para dar el Isómero 1 (150 mg) y el Isómero 2 (169 mg) como sólidos blancos amorfos. Una cromatografía quiral analítica usando Chiralcel® OJ-H (4,6 x 150 mm, columna de 5 µm, Chiral Technologies Europe), eluyendo con 40% de MeOH/CO₂ líquido, 5 ml/min., detección a 225 nm, caracteriza el Isómero 1 con *rt* = 2,03 min. y el Isómero 2 con *rt* = 2,66 min. LCMS (lenta): Isómero 1 *rt* 1,8 min., M+1= 383; Isómero 2, *rt* 1,8 min., M+1= 383.

10 **Cristalización: Forma I:**

15 Se disuelve 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (Isómero 1) (56,9 mg) en 1:1 EtOH:heptano (3,0 ml), agitando durante 20 min. a 70°C. La solución se filtra mientras está caliente y se divide en dos porciones iguales; una de las cuales se transfiere a un vial a temperatura ambiente, se tapa y se agita durante la noche a 5°C. Los sólidos se recuperan mediante filtración y se secan bajo nitrógeno para dar la Forma I cristalina (23,9 mg, 84% de rendimiento).

Se confirma que la estereoquímica absoluta para el Isómero I es 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona mediante cristalografía de rayos-X de cristal único.

Difracción de Rayos-X en Polvo

20 Los patrones de XRPD de los sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de rayos-X en polvo Bruker D4 Endeavor equipado con una fuente de CuKα (*X* = 1,54060 Å) y un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA. La muestra es barrida entre 4 y 40° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0,0087° en 2θ y una velocidad de barrido de 0,5 segundos/etapa, y con 0,6 mm de divergencia, anti-difusor fijo de 5,28 mm y ranuras detectoras de 9,5 mm. El polvo seco es envasado en un retenedor de muestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa usando una laminilla de vidrio. Es bien conocido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma de cristal determinada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida como resultado de factores tales como la morfología y el hábito de cristalinos. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades pico se alteran, pero las posiciones de pico características del polimorfo se mantienen inalteradas. Véase, por ejemplo, The U. S. Pharmacopeia 33 – National Formulary 28 Chapter < 941> Characterization of Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD) Official 1 de Octubre de 2010 1 de Febrero de 2011. Además, es bien sabido también en la técnica de la cristalografía que para cualquier forma de cristal determinada las posiciones de pico angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de pico pueden desplazarse debido a una variación en la temperatura o la humedad a las que una muestra es analizada, un desplazamiento de la muestra, o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, una variabilidad de posición de pico de ± 0,2 en 2θ tomará en cuenta estas potenciales variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede realizarse en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de °2θ), típicamente los picos más prominentes. Los patrones de difracción de la forma cristalina, recopilados a temperatura y humedad relativa ambiente, se ajustan en base a los picos estándares NIST 675 a 8,85 y 26,77 grados 2-theta.

40 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (Isómero 1) está caracterizado por un patrón XRPD usando radiación CuKα que tiene picos de difracción (valores 2-theta) según se describe en la Tabla 1 a continuación. Específicamente, el patrón contiene un pico en 15,81 en combinación con uno o más de los picos seleccionados de entre el grupo que consiste en 16,62, 14,39, 14,05, 11,54 y 10,99 con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 1: Picos de difracción de rayos-X en polvo de 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona (Isómero 1) Forma 1

Pico	Ángulo (2-Theta°)	Intensidad (%)
1	5,44	8
2	7,85	21
3	10,99	44
4	11,54	34

(Cont.)

5	14,05	75
6	14,39	26
7	15,81	100
8	16,62	27
9	20,22	8
10	21,61	16
11	22,69	8
12	23,41	14
13	25,05	15
14	26,24	9
15	28,40	8
16	35,08	11

Los datos generados *in vitro* y en estudios animales apoyan un papel para los antagonistas del receptor AMPA dependiente de TARP $\gamma 8$, y los compuestos de la presente invención en particular, en el tratamiento de convulsiones. Específicamente, se ha encontrado que el compuesto de la presente invención antagoniza selectivamente con los receptores AMPA dependientes de TARP $\gamma 8$ con alta potencia y protege contra convulsiones en el modelo de convulsión inducido por pentilentetrazol (PTZ) en rata. El compuesto de la presente invención demuestra también actividad analgésica en el modelo de dolor inducido por formalina en ratones.

Para demostrar adicionalmente las características de los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden ser usados en los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*:

Ensayo funcional antagonista FLIRP

La selectividad del suptipo TARP de compuestos antagonistas del receptor AMPA se demuestra comparando las actividades de los compuestos en las subunidades GluA1 del receptor AMPA de la isoforma flop co-expresadas en células CHO-S ya sea en una TARP de hipocampo enriquecida (TARP $\gamma 8$), o una TARP de cerebelo enriquecida (TARP $\gamma 2$). La dependencia de TARP de los compuestos antagonistas del receptor AMPA se demuestra comparando las actividades anteriores con la actividad en las subunidades GluA1 del receptor AMPA de la isoforma flip expresadas en células CHO-S en ausencia de una TARP co-expresada.

Brevemente, se cultivaron células CHO-S (Invitrogen) en suspensión en medio habitual 50/50 a una densidad de 1×10^7 células/ml (el medio habitual 50/50 es un medio bajo en calcio preparado como una mezcla 1:1 (v/v) de medio CD CHO (Gibco #10743) y un medio completo habitual. El medio completo habitual es preparado añadiendo 0,40 mg/l de tropolona, 5,00 mg/l de insulina, HEPES 20 mM y 0,075% de Pluronic® F68 a un medio basal habitual que tiene la fórmula siguiente: (valores en mg/l a menos que se especifique lo contrario) 11,01 de cloruro de calcio anhidro, 0,050 de nitrato férrico-9H₂O, 0,420 de sulfato ferroso-7H₂O, 28,64 de cloruro de magnesio anhidro, 48,84 de sulfato de magnesio anhidro, 312,14 de KCl, 5.505,96 de NaCl, 62,57 de fosfato de sodio monobásico, 71,28 de fosfato de sodio dibásico anhidro, 0,432 de sulfato de zinc-7H₂O, 10,0 de etanolamina HCl, 6000 de D-glucosa (dextrosa), 0,210 de ácido lipoico DL tióctico, 0,081 de putresceina 2 HCl, 4,78 de hipoxantina de sodio, 220,24 de piruvato de sodio, 0,730 de timidina, 8,90 de L-alanina, 211,23 de L-arginina de HCl, 15,02 de L-asparagina H₂O, 13,31 de ácido L-aspártico, 62,67 de cisteína 2 HCl, 7,360 de ácido L-glutámico, 146,16 de L-Glutamina, 30,0 de glicina, 42,04 de L-histidina HCl 2 H₂O, 105,11 de L-isoleucina, 105,11 de L-leucina, 146,16 de L-lisina HCl, 30,03 de L-metionina, 66,07 de L-fenilalanina, 17,27 de L-prolina, 42,04 de L-serina, 95,1 de L-treonina, 16,02 de L-triptofano, 104,11 de sal disódica de L-tirosina, 94,1 de L-valina, 8,99 de cloruro de colina, 4,00 de ácido fólico, 12,61 de l inositol, 4,00 de niacinamida, 4,00 de piridoxal HCl, 0,031 de piridoxina HCl, 0,400 de riboflavina, 4,00 de pantotenato de sodio, 4,00 de tiamina HCl, 0,680 de vitamina B12, y 2.200 de bicarbonato de sodio). Las células se centrifugan a 1.000 x g durante 15 min. y se vuelven a suspender en medio habitual fresco 50/50 a 2×10^6 células/ml. Para la transfección por lotes, se usan 2 mg de ADN(s) total para cada litro de células. Para transfección de GluA1- $\gamma 8$ de células CHO-S, se mezclan GluA1Qflop-Cacng8-pBudCE4.1 ADN humano (Qiagen) y

EAAT3 pAN104 DNA (Qiagen, un transportador de glutamina) en una relación de 2:3. Para la transfección GluA1-y2 de células CHO-S, se usa GluA1Qflop-Cacng2-pBudCE4.1 humano (Qiagen). Para la transfección de GluA1 flip de células CHO-S, se usó GluA1flip pcDNA3.1 DNA humano (Qiagen). Los ADN(s) y el reactivo FreeStyle™ MAX (Invitrogen cat# 16447-500) se añaden a un medio habitual basal (véase anteriormente) en las proporciones de 10 µg de ADN total: 10 µg de Reactivo FreeStyle™MAX: 1 ml de medio, para formar un complejo de ADN. Después de 15 minutos, se añade un volumen apropiado (20% v/v) de complejo de ADN al cultivo de células preparado. Las células CHO-S transfectadas temporalmente son recolectadas después de 48 horas y congeladas en alícuotas para su uso posterior. La función y la farmacología de los receptores AMPA en células transfectadas son verificadas en alícuotas celulares tanto preparadas recientemente como descongeladas.

Las células CHO-S transfectadas congeladas que expresan receptores AMPA son descongeladas y colocadas en placas en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (medio DMEM) (Gibco, cat# 11960) que contiene 5% de suero fetal bovino dializado (Gibco, cat# 26400-036) y HEPES 20 mM a 50.000 células por pocillo en placas revestidas de Poli-D-lisina de 384 cavidades (Becton Dickinson, cat#354663) y cultivadas durante la noche a 37°C. En el día del experimento, se preparan dos tampones de carga de tinte de fluorescencia. El tampón de carga de tinte Fluo-4 AM consiste en tinte Fluo-4 AM 5 µM (Molecular Probes, cat# F-14202) en solución de sal balanceada de Hank (HBSS) que contiene HEPES 20 mM (pH 7,4), probenecida 2,5 mM (Sigma, cat# P8761, inhibe que los transportadores celulares bombeen hacia afuera el tinte), y Pluronic® F-127 5 nM (Molecular probes, cat# P3000MP). El tampón de carga de tinte Fluo-4 NW se prepara añadiendo 100 ml de HBSS que contiene HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecida 2,5 mM a una botella de tinte Fluo-4 NW (Molecular Probes, paquete de alto rendimiento, cat# F36205). Las células CHO-S GluA1-y8 y GluA1 y2 cultivadas se cargan con tampón de carga de tinte Fluo-4 AM y se incuban a 22°C durante 2 hr. Las células CHO-S GluA1flip se cargan con tampón de carga de tinte Fluo-4 NW y se incuban a 37°C durante 30 min. seguido de una incubación adicional de 90 min. a 22°C. Antes del inicio de la exposición de las células a los compuestos, el tampón de carga de tinte en la placa celular es retirado y se añade tampón de ensayo fresco. El tampón de ensayo consiste en HBSS con HEPES 20 mM (pH 7,4), probenecida 2,5 mM y CaCl₂ 4 mM. El ensayo es iniciado mediante la adición de compuestos seguido de estimulación de las células con glutamato (concentración final = 45 µM) y ciclotiazida (CTZ, concentración final = 20 µM) en tampón de ensayo. Los cambios en [Ca⁺⁺] intracelular se registran cinéticamente mediante un lector de placa de imagen de fluorescencia (FLIPR). La inhibición del efecto de glutamato por los compuestos de ensayo se expresa como un porcentaje de las respuestas estimuladas por glutamato más CTZ en presencia de los compuestos de ensayo al efecto observado en ausencia de los compuestos. Los valores IC₅₀ relativos se calculan usando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros. Los compuestos se evalúan de manera similar usando células CHO-S que expresan GluA1flip solo o GluA1 flop-y2 para confirmar la actividad dependiente de TARP y selectiva de TARP.

El compuesto del Ejemplo 2 es ensayado esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y se encuentra que inhibe la activación con glutamato más CTZ de los receptores GluA1 flop dependientes de TARP y8 a aproximadamente 85,6 ± 0,7% (promedio ± SEM, n=9), con un valor IC₅₀ de 74,5 ± 17,8 nM (promedio ± SEM, n=9), pero no inhibe la isoforma flip desprovista de TARP, ni los receptores GluA1 flop dependientes de TARP y2 (IC₅₀s > límite de ensayo de 9.260 nM).

Por lo tanto, se espera que las dosis fisiológicamente relevantes de los compuestos de la invención proporcionen inhibición sustancial de los receptores AMPA TARP y8 in vivo, mientras no interactúan sustancialmente con otros receptores fisiológicamente relevantes, tales como por ejemplo receptores independientes de TARP o receptores dependientes de TARP y2, y de esta manera pueden ser útiles en el tratamiento de convulsiones mientras se evitan los efectos indeseados asociados con los antagonistas del receptor AMPA no dependientes de TARP.

Modelo de convulsión inducida por pentilentetrazol (PTZ) en rata:

Ratas macho Sprague Dawley (de Harlan Sprague Dawley, Indianápolis, IN), que pesan 90-110 gramos en el momento del ensayo, son alojadas con 5 animales por jaula con agua y alimento *ad libitum* en una habitación de colonia grande con un ciclo de luz estándar (luces encendidas a las 6 am, luces apagadas a las 6 pm). Los animales son mantenidos en la habitación de la colonia durante al menos 3 días antes del ensayo. Los animales son movidos a una habitación tranquila 1 hr. Antes del inicio del ensayo. Los animales se usan solamente una vez.

Los animales son retirados y dosificados con el compuesto de ensayo o vehículo (5% de DMSO, 10% de acacia y 0,05% de antiespumante Dow Corning® 1510-US), p.o., 10 ml/kg, y son devueltos a sus jaulas. Veinticinco minutos después de la dosificación, los animales son colocados en un tamiz y el tamiz es invertido 180 grados para ensayar su deterioro motriz. Los animales se puntúan 60 seg después de la inversión como sigue: 0 si el animal escala sobre el tamiz; 1 si el animal está colgando sobre el fondo del tamiz; 2 si el animal ha caído del tamiz. Después de completar el ensayo del tamiz, los animales son dosificados S.C. con 35 mg/kg de PTZ en solución salina en un volumen de 1 ml/kg. A continuación, los animales son colocados en una jaula de observación y son observados durante 30 minutos post-PTZ. El clono (clonus) se define como convulsión clónica de extremidades delanteras y/o traseras durante la cual la rata demuestra pérdida de enderezamiento. La convulsión tónica se define como pérdida de enderezamiento con extensión de extremidad trasera tónica. También se registra la letalidad durante el periodo de observación. Los animales son puntuados según la presencia de un tipo específico de convulsión en cualquier momento durante el periodo de observación. Los datos se

indican como el número de animales que tienen un tipo determinado de convulsión (por ejemplo, 4/5 de convulsiones clónicas significa que 4 de 5 animales exhibieron al menos una convulsión clónica de cualquier duración en cualquier momento durante el periodo de observación).

5 El compuesto del Ejemplo 2 es ensayado esencialmente tal como se ha descrito anteriormente en el intervalo de dosificación de 1-10 mg/kg y se encuentra que protege las ratas contra convulsiones inducidas por PTZ con un valor ED₅₀ estimado de 1,74 mg/kg y una protección del 100% a la dosis de 10 mg/kg, sin ningún deterioro motriz observado según se mide mediante el ensayo de tamiz invertido. Estos datos indican que el compuesto del Ejemplo 2 es eficaz en un modelo de convulsión en rata y, por lo tanto, que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la convulsión mientras evitan efectos indeseados asociados con los antagonistas del receptor AMPA no dependientes de TARP.

Modelo de dolor inducido por formalina manual

15 El modelo de dolor inducido por formalina manual es bien conocido para seleccionar compuestos según sus propiedades analgésicas (Mogil J.S. et al., Heritability of nociception I: Responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain* 80 (1999) 67-82). El ensayo se realiza en cajas Plexiglas® de aproximadamente 10 cm x 10 cm x 10 cm de tamaño. Un espejo colocado en la parte posterior de la jaula permite la observación no obstaculizada de la pata inyectada con formalina. Ratones macho no sometidos a ayuno (Harlan (HSD) CD1-Icr) son colocados individualmente en los cubículos al menos 60 min. antes del experimento. Todos los ensayos se realizan entre las 08:00 y las 16:00 hr. y la temperatura ambiente del ensayo se mantiene a 21-23°C. Se administran dosis múltiples del compuesto de ensayo (3, 10 y 30 mg/kg), vehículo (5% de DMSO en 10% de acacia, 0,05% de antiespuma) y un control positivo (tramadol 80 mg/kg en 1% de HEC, 0,25% de Tween 80, 0,05% de antiespuma) periféricamente (p.o.) en tiempos variables antes de la estimulación con formalina. La formalina (20 µl de una solución al 5% en 0,9% de solución salina) se inyecta subcutáneamente en la superficie plantar de la pata trasera izquierda con una guja de calibre 27. La observación se inicia inmediatamente después de la inyección de formalina. El dolor inducido por formalina es cuantificado registrando el número de segundos que dura cada evento de lamida en intervalos de 5 minutos. La puntuación del dolor es medida durante 60 min. después de la inyección de formalina. Se observan dos fases de comportamiento de dolor tal como se ha descrito previamente (Wheeler-Aceto, H., Porreca, F. y Cowan, A., The rat paw formalin test: comparison of noxious agents, *Pain* 40 (1990) 229-238.). La fase temprana se inicia inmediatamente después de la inyección de formalina y dura aproximadamente 5 min., seguido de la fase tardía que dura entre 10-15 minutos con una respuesta máxima observada típicamente aproximadamente 25-40 min. después de la inyección de formalina. Después del periodo de observación de 60 min., los animales se sacrifican con CO₂ seguido de dislocación cervical. De entre los diferentes parámetros de puntuación indicados para el ensayo de formalina, el tiempo total lamido y mordiendo la pata inyectada se considera como el más relevante (Abbott et al., The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats, *Pain* 60 (1995) 91-102; Coderre et al., The formalin test: a validation of the weighted-scores method of the behavioral pain rating, *Pain* 54 (1993) 43-50)). La puntuación de la fase temprana es la suma de tiempo de lamida (segundos) desde el tiempo 0 a 5 min. La puntuación de la fase tardía se obtiene sumando el número total de segundos de lamida desde el minuto 15 hasta el min. 55 del periodo de observación. Los datos se presentan como medias con errores estándares de la media (± SEM). Los datos se evalúan mediante un análisis de varianza de un factor (ANOVA) y los contrastes apropiados se analizan mediante la prueba "t" de Dunnett para comparaciones por pares. Las diferencias se consideran significantes si el valor-P es menor de 0,05. (Abbott, supra.; Coderre, supra.; y Wheeler-Aceto, supra).

40 El compuesto del Ejemplo 2 es ensayado esencialmente como se ha descrito anteriormente y se encuentra que reduce significativamente el comportamiento de dolor con un valor ED₅₀ de 2,61 mg/kg derivado de las siguientes respuestas a dosis:

Dosis (mg/kg p.o)	% de reducción en tiempo total de lamida	S.E.M
30	90,0	3,4%
10	80,4	8,6%
3	53,9	7,2%

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del dolor.

45 Aunque es posible administrar los compuestos empleados en los procedimientos de la presente divulgación directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran normalmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden ser administradas por una diversidad de rutas que incluyen oral, sublingual, nasal, subcutánea, intravenosa e intramuscular. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21ª ed.,

Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

5 Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 25 a aproximadamente 1.000 mg, más normalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, tal como por ejemplo aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado.

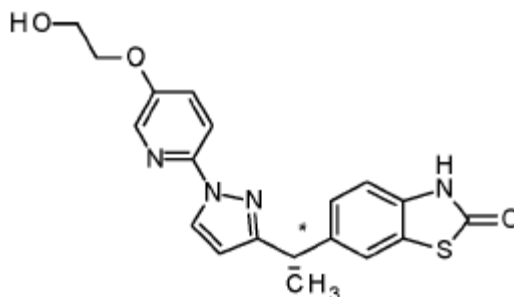
10 Los compuestos de Formula I son generalmente efectivos sobre un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones diarias normalmente están comprendidas dentro del intervalo de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg más normalmente de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg, y por ejemplo de aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite del intervalo indicado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosificaciones todavía más grandes sin causar ningún efecto secundario nocivo y, por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar e modo alguno el alcance de la invención. También puede ser ventajoso 15 administrar la dosis diaria en partes durante el curso de cada día (por ejemplo, $\frac{1}{2}$ dosis dos veces al día o $\frac{1}{3}$ de dosis tres veces al día). Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente será determinada por un especialista, en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. 20

Se contempla que el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como por ejemplo en una composición farmacéutica de la invención, se usarán para el tratamiento de convulsiones mediante una administración crónica para prevenir dichas convulsiones y/o mediante administración aguda para controlar o detener convulsiones en curso. 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-yl}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

15 3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, 6-((S)-1-{1-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-1H-pirazol-3-yl}-etil)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en terapia.

5. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en el tratamiento de convulsiones en un mamífero con epilepsia.

20 6. Compuesto o sal para su uso según la reivindicación 5, en el que las convulsiones son convulsiones de aparición parcial simples o complejas.

7. Compuesto o sal para su uso según la reivindicación 5, en el que las convulsiones son convulsiones primarias o secundarias generalizadas.

8. Compuesto o sal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 o 7, en el que el mamífero es un ser humano.

25 9. Compuesto o sal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7 o 8, en el que el uso es en combinación simultánea, separada o secuencial con otro fármaco antiepiléptico.

10. Compuesto o sal para su uso según la reivindicación 9, en el que el otro anti-epiléptico es levetiracetam, gabapentina, topiramato o carbamazepina.

30 11. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

12. Compuesto o sal para uso según la reivindicación 11, en el que el mamífero es un ser humano.