

**UNIVERSIDAD:** UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA.

**NUCLEO DISCIPLINARIO:** Química

**TITULO DEL TRABAJO:**

**NUEVA VIA DE SINTESIS DE 1, 2, 3-OXATIAZOLIDIN-4-ONA-2,2-DIOXIDOS EN LA BUSQUEDA DE ESTRUCTURAS NOVELES CON ACTIVIDAD ANTIEPILEPTICA.**

**AUTOR:** Pastore, Valentina; Rebollo, Virginia; Bruno-Blanch, Luis E.

**CORREO ELECTRONICOS DEL AUTOR:** [valenpastore@biol.unlp.edu.ar](mailto:valenpastore@biol.unlp.edu.ar)

**PALABRAS CLAVES:** Epilepsia, sulfamato, 1,2,3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxido

**INTRODUCCION:**

La palabra epilepsia deriva del griego *epilambaneim*, que significa sufrir sorpresivamente un ataque o entrar en shock súbitamente. La epilepsia es uno de los desórdenes más serios y comunes del sistema nervioso central, que afecta alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Se sabe que no tiene límites geográficos, de clase social o racial. El 80% de los casos se da en los países en vía de desarrollo en los cuales entre un 80-90% de las personas afectadas no recibe ningún tratamiento<sup>1</sup>.

El antiepiléptico ideal, fármaco o procedimiento, debería ser capaz de curar la epilepsia o al menos suprimir las convulsiones, sin generar efectos adversos de ningún tipo. Lamentablemente no existe hasta hoy ningún agente que logre controlar los distintos cuadros epilépticos. Los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden ordenarse en FAEs de primera generación (aquellos que surgieron antes de los años '90, tales como fenobarbital, fenitoína, clonazepam, carbamazepina, ácido valproico) y de segunda generación (los que surgieron a partir de los años '90, entre los que podemos nombrar a felbamato, gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina, vigabatrin, oxacarbamacepina, zonizamida, diazepam, levetiracetam). De acuerdo a datos clínicos reportados, no se ha observado una mejora significativa entre los FAEs de primera y segunda generación respecto a su eficacia o a los serios efectos adversos. Debe agregarse que los fármacos no han logrado reducir la refractariedad en pacientes, la cual involucra al 25-40% de los mismos<sup>2</sup>.

Esta problemática ha movilizó nuestro interés en aportar nuevos compuestos, para lo cual nuestro grupo de trabajo abordó un estudio integrado donde se incluyeron las etapas de Diseño, Síntesis y Evaluación Biológica de nuevos anticonvulsivos. Definidas estas etapas, hemos estado trabajando en el desarrollo de compuestos que bloquean los canales de sodio voltaje operado, inhibiendo así la convulsión epiléptica. Para ello se usó una estrategia indirecta de diseño, basada en la construcción de un patrón farmacofórico (ver figura 1). El mismo deriva de la comparación de 13 estructuras diferentes, usando por su actividad y rigidez estructural a Fenitoína y Carbamazepina.

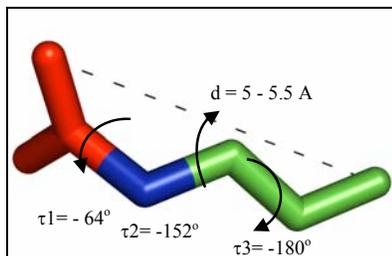


Figura 1: Patrón farmacofórico: porción polar (en rojo) y una porción hidrofóbica definida por grupos alifáticos o aromáticos (en verde).

Estudios por modelado molecular sugieren que el reemplazo bioisotérico de grupos derivados de la función carboxílica (carboxamida, ésteres) por funciones sulfamida, sulfonamida y sulfamatos es una alternativa válida para obtener estructuras novedosas activas.

Se plantea una nueva vía de síntesis de 1,2, 3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxidos, fármacos que contienen la función sulfamato y rigidez estructural; tal que nos permiten clasificarlos como bioisómeros no clásicos de Trimetadiona (TMO), anticonvulsivo utilizado para las crisis de ausencia (el cual fue retirado del mercado debido a los efectos adversos sobre todo en mujeres embarazadas<sup>10, 11</sup>).

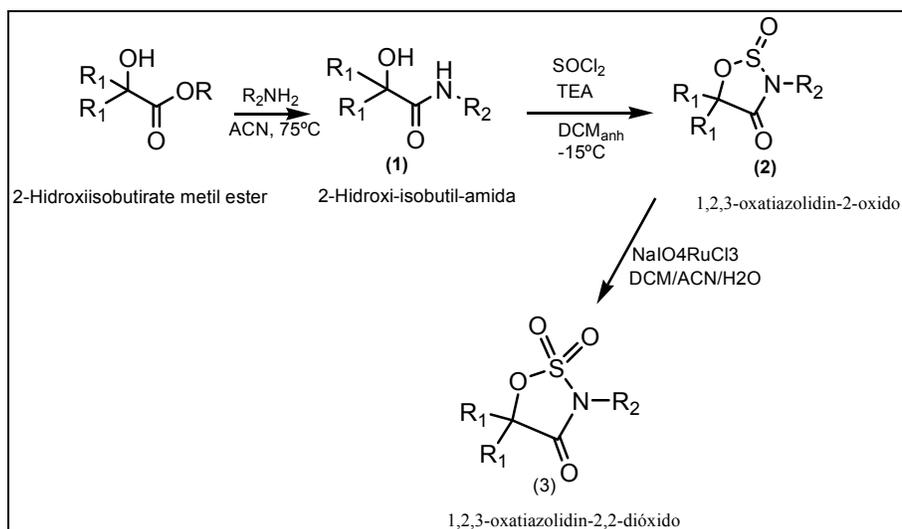
Una mirada adicional, permite considerar a estas estructuras, en el caso de resultar activas, como nuevos análogos rígidos que contienen diferentes grupos funcionales respecto a los antiepilépticos clásicos.

Es necesario precisar previamente que uno de los pasos más importantes en el descubrimiento de nuevas drogas es la elección de un modelo biológico apropiado para la evaluación inicial de los compuestos. El ensayo biológico debe detectar la acción anticonvulsiva provocando convulsiones experimentales en animales de laboratorio similares a las manifestaciones clínicas en humanos<sup>3,4</sup>, en nuestro caso, los ensayos biológicos se llevan a cabo de acuerdo al programa Antiepileptic Drug Development Program (ADD)<sup>5, 6, 7</sup>.

Para la obtención de las estructuras cíclicas planteadas, se pensó que el reactivo de partida debería ser un  $\alpha$ -hidroxiéster, que contuviera los dos grupos metilos y diera el carbonilo en la posición 4, de manera tal que nos permita cumplir con los requerimientos estructurales buscados.

El  $\alpha$ -hidroxi éster de elección es el  *$\alpha$ -2-hidroxi-isobutil-metil-éster*. El cual se hace reaccionar con diferentes aminas para dar lugar a las amidas correspondientes; las amidas son aisladas, purificadas y evaluadas biológicamente.

A partir de las amidas (**1**) obtenidas y con Cloruro de tionilo en Diclorometano (DCM) anhidro y en medio básico dado por la Trietilamina (TEA), se logra la obtención de los heterociclos 1, 2, 3-oxatiazolidin-2-óxidos (**2**), los cuales luego de ser aislados y purificados son oxidados con Iodato de Sodio (NaIO<sub>4</sub>) y Cloruro de Rutenio (RuCl<sub>3</sub>)<sup>12-15</sup> en concentraciones analíticas, para dar lugar a 1,2,3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxidos(**3**) (ver esquema general de reacción 1).



Esquema general de reaccion 1 R1, R2, R3 pueden ser aril o alquil

De ésta manera hemos sintetizados y evaluado nuevas estructuras con gran éxito, no solamente en lo que a la síntesis se refiere sino también en cuanto a la respuesta biológica obtenida.

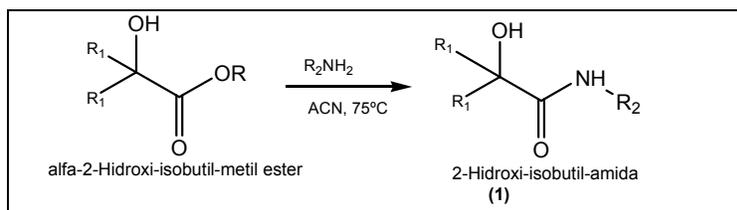
## DESARROLLO

### Metodología

#### Síntesis:

El  $\alpha$ -2-hidroxi-isobutil-metil-ester fue considerado por nosotros el mejor reactivo, para la obtención de los compuestos planteados, ya que cumplía con los requisitos de reactividad y selectividad.

En el trabajo experimental se hace reaccionar  $\alpha$ -2-hidroxi-isobutil-metil-ester con exceso de amina primaria, en DCM anhidro o ACN (acetonitrilo) anhidro, en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La temperatura del baño depende del solvente utilizado para llevar a cabo la reacción. El tiempo de reacción fue variable dependiendo de la amina utilizada, en general fue de 24 hs en promedio. (Ver en el esquema 2 la ecuación general de obtención de amidas).



Esquema 2. Obtención general de amidas a partir de alfa-2-hidroxiisobutilmetilester ACN:acetonitrilo

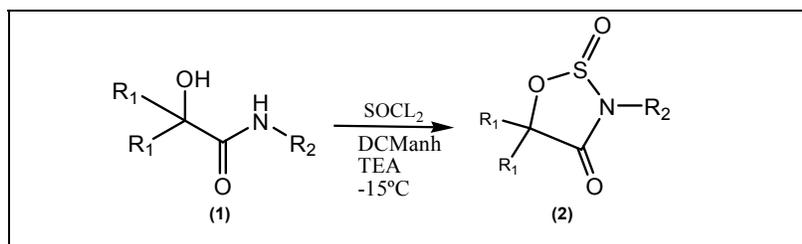
El control de reacción se realiza mediante cromatografía en capa fina (CCF) de Silica gel 60 F<sub>254</sub> con fase móvil DCM:MeOH 5:1

Las amidas obtenidas luego son aisladas mediante lavados con solución saturada de NaCl y acidificadas con solución HCl 0.1%, para lograr eliminar el exceso de amina. Las fases orgánicas se juntan, se agrega agente desecante (NaSO<sub>4</sub>) y luego es concentrada en evaporador rotativo. Se purifica mediante cromatografía en columna de silica gel.

Las diferentes fracciones recolectadas son reunidas; en algunos casos también requieren de una purificación mediante la técnica de recristalización con el solvente adecuado (generalmente fue utilizado ACN, que es el que permitió obtener mejores rendimientos).

A cada una de las amidas obtenidas se hace determinación del Pf, se identifica con RMN <sup>1</sup>H Y <sup>13</sup>C, IR y se encuentran actualmente en determinación de su composición elemental.

A partir de la reacción entre la amida y el Cloruro de tionilo (en DCM anh. y TEA) se obtiene el heterociclo 1,2, 3-oxatiazolidin-4-ona-2-óxido. La reacción se lleva a cabo en baño de hielo sal, y el tiempo de reacción varía entre 15 a 30 hs.



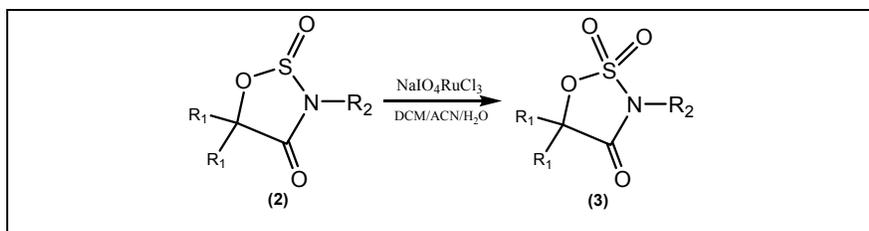
Esquema 3 de obtención de 1, 2, 3-oxatiazolidin-4-ona-2-óxidos (2) a partir alfa-hidroxi-isobutil amida (1)

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>: aril o alquil. TEA: Trietilamina, DCManh: diclorometano anhidro, SOCL<sub>2</sub>: cloruro de tionilo.

El producto (2), se purifica por cromatografía en columna de Silica gel obteniéndose un aceite. El rendimiento de reacción varía entre 30-80%. Estos intermediarios son identificados por RMN (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) e IR.

Posteriormente se produce la oxidación de los mismos mediante el Iodato de Sodio (NaIO<sub>4</sub>) y Cloruro de Rutenio (RuCl<sub>3</sub>) en concentración analítica, en baño de hielo sal, dejándose llegar a temperatura ambiente con agitación magnética. Es así como se obtienen 1, 2, 3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxidos (3). Esta reacción es rápida, con un tiempo promedio de 40 minutos y rendimientos que van desde un 85-95% (ver esquema 4). El aislamiento se realiza mediante extracciones con DCM, se juntan las fases orgánicas, se agrega agente desecante, y luego se filtra y concentra en rotavapor. Se purifican por recristalización.

Los productos obtenidos son sólidos a excepción de los derivados de n-butilamina.



Esquema 4. Obtención de 1, 2, 3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxidos(3). R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>: aril o alquil

Los compuestos obtenidos son evaluados según el programa Antiepileptic Drug Development Program (ADD) del NIH.

### Ensayos biológicos:

Para la evaluación de las drogas descritas anteriormente se utilizaron ratones adultos albinos Swiss (18 a 23 gr de peso) de ambos sexos. Con el fin de evitar alteraciones en la respuesta, se dejó que se estabilizaran en el bioterio durante al menos 24-48 hs antes del ensayo. Para minimizar la variabilidad biológica de los animales se mantuvieron en ciclos de 12h de luz/oscuridad permitiéndoles libre acceso de comida y agua.

Para una correcta evaluación de los compuestos, éstos deben ser administrados en forma de solución. Por ello nuestras drogas se disolvieron en PEG 400, ya que presentan baja solubilidad en agua. Las proporciones utilizadas en la preparación de las soluciones fueron 30% PEG 400 y 70% de agua.

Las drogas se administraron intraperitonealmente a razón de 0.01 ml/g de peso del animal.

En este trabajo se realizó la fase 1 del programa de Anticonvulsant Drug Development Program del NIH. Esta fase consiste en la identificación de la actividad anticonvulsiva y la neurotoxicidad de los compuestos sintetizados. Se realiza midiendo la respuesta de las drogas frente al MES y PTZ test a 0.5 y 4 horas, administrando el compuesto a concentraciones de 30, 100 y 300 mg/kg para cada tiempo, obteniendo de esta forma un perfil farmacológico de la droga. Todos los ratones usados se someten al test de Rotorod, previa y post administración del compuesto a ensayar<sup>16</sup>.

El **MES test** consiste en inducir una convulsión al animal de experimentación mediante la aplicación de una descarga eléctrica controlada a través de electrodos de oreja. Se considera que la droga protege frente a MES cuando en el ensayo no se observó una extensión tónica de los miembros posteriores.

**PTZ test** este ensayo se induce la convulsión mediante la administración de PTZ a la dosis convulsiva 97 (85mg/kg)<sup>16, 4</sup>. La administración se realiza por vía s.c. Se observan los animales durante los 30 minutos posteriores a la inyección de PTZ. La ausencia de

espasmos clónicos sostenidos al menos durante 5 segundos dentro del período de observación se consideró protección frente a este test.

El **Rotorod test**, detecta efectos neurotóxicos de la droga que se manifiestan como sedación o ataxia. Para ello se utiliza un equipo que consiste en un cilindro estriado de 3 cm de diámetro que gira a 6 r.p.m. El ensayo mide la capacidad del animal de mantener una caminata en el cilindro durante 1 minuto durante 3 instancias sucesivas<sup>16</sup>. Esta evaluación se realiza previa a la administración de las drogas a evaluar, a fin de verificar el estado de los animales, y se repite antes de la inducción convulsiva, con el objeto de verificar si la droga produce neurotoxicidad (ataxia).

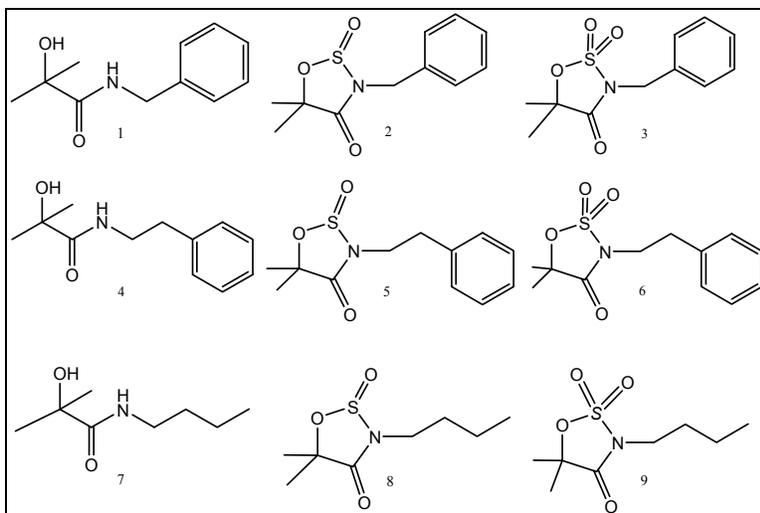
De acuerdo a los resultados obtenidos los compuestos pueden clasificarse en cuatro categorías<sup>7</sup>:

- Clase 1: Compuestos activos a dosis de 100 mg/Kg o menos
- Clase 2: Compuestos activos a dosis mayores a 100 mg/Kg
- Clase 3: Compuestos inactivos a dosis inferiores a 300 mg/Kg
- Clase 4: Compuestos inactivos a 300 mg/Kg y tóxicos a 30 mg/Kg o menos

De este modo aquellos compuestos que no manifiesten actividad apreciable o alta neurotoxicidad pueden descartarse rápidamente (clases 3 y 4), mientras que las más activas (clase 1) pasan a la siguiente fase del programa. Las drogas con actividad intermedia (clase 2), pueden considerarse o no de acuerdo a lo novedoso de su estructura.

### **RESULTADOS Y DISCUSION:**

Realizando la síntesis descrita anteriormente se obtuvieron 6 intermediarios y 3 heterociclos novedosos (3), (6), (9).



Representación gráfica de los 9 compuestos sintetizados

Los resultados obtenidos para los compuestos anteriores se muestran a continuación en la Tabla 1.

Compuesto	Rto%	Pf (°C)
1	65	66.5-67.5
2	75	ACEITE
3	88	71-72.5
4	45	103-105
5	43	ACEITE
6	40	57-58
7	43	57-59.5
8	25	ACEITE
9	45	ACEITE

Tabla 1

A los todos los compuestos, a excepción del número 5 y 8 se les realizó RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y también IR. A continuación se muestran los datos obtenidos para cada uno de ellos.

**Compuesto (1):** IR (BrK)  $\text{cm}^{-1}$ : 3306-3327 (OH), 3408 (NH), 1660 (CO), 2947-3076 (CH aromático), 1541 (banda II NH).  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 7.2-7.4 (m, H aromático), 7.08 (s ancho, OH), 4.45 (d, NH- $\text{CH}_2$ -Bz), 2.55 (s, NH), 1.5 (s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 176.456 (C=O), 138.412-128.956-127.892-127.739 (aromático), 73.909 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-OH}$ ), 43.515 (NH- $\text{CH}_2$ -Bz), 28.216 ( $\text{CH}_3$ ).

**Compuesto (2):** IR (BrK)  $\text{cm}^{-1}$ : 2910-3050 (CH aromático), 1721 (CO), 1330 (SO), 1451.4 (C-N).  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 7.25-7.41 (m, H aromático), 4.42 (d, -N- $\text{CH-H-Bz}$ ), 5 (d, d, -N- $\text{CH-H-Bz}$ ), 1.48 (s,  $\text{CH}_3$ ), 1.68 (s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 174.226 (CO), 134.850-129.238-128.674-128.584 (aromático), 86.966 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$ ), 44.374(N- $\text{CH}_2$ -Bz), 28.024 ( $\text{CH}_3$ ).

**Compuesto (3):** IR (BrK)  $\text{cm}^{-1}$ : 2996-3094 (CH aromático), 1754 (CO), 1357 (SO<sub>2</sub>).  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 7.24-7.44 (m, H aromático), 4.78 (s, N- $\text{CH}_2$ -Bz), 1.66 (s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 168.718 (C=O), 133.429-129.863-129.110-128.957 (aromático), 93.668 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$ ), 45.665 (N- $\text{CH}_2$ -Bz), 27.954 ( $\text{CH}_3$ ), 24.540 ( $\text{CH}_3$ ).

**Compuestos (4):** IR (BrK)  $\text{cm}^{-1}$ : 3357 (NH), 3228 (OH), 3037.6 (CH aromático), 2970 (CH alcano), 1650 (CO), 1547.7 (NH banda II).  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 7.2-7.4 (m, H aromático) 6.85 (s OH), 3.2 (s, NH), 3.45 (m, NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -), 2.8 (t, - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 1.4 (s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 176.970 (CO), 129.782-128.989-128.820-127.264 (aromático), 74.489 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-OH}$ ), 42.134 (NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 35.935 (NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 28.063 ( $\text{CH}_3$ ).

**Compuesto (6):** IR (BrK)  $\text{cm}^{-1}$ : 3032 (CH aromático), 2939.6 (CH alcano), 1743 (CO), 1356 (SO<sub>2</sub>).  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 7.2-7.4 (m, H aromático), 3.9 (t, N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 3.08 (t, N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 1.65 ( $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 168.413 (CO), 138.848-129.278-128.866-127.309 (aromático), 93.805 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$ ), 42.917 (N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 34.049 (N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Bz), 24.525 ( $\text{CH}_3$ ).

Compuesto (7): IR (BrK)  $\text{cm}^{-1}$ : 3346.7 (NH), 3254.5 (OH), 2937-2973 (CH alcano) 2876 ( $\text{CH}_3$ ), 1647.7 (CO).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 6.86 (s, OH), 3.58 (s, NH), 3.21 (m,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.58-1.24 (m,  $(\text{CH}_3)_2\text{-C-OH}$  y  $\text{CH}_2$  de n-butil), 0.9 (t,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 176.945 (CO), 73.536 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-OH}$ ), 39.162 ( $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 31.821 ( $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 28.051 ( $\text{CH}_3$ ), 20.220 ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 13.932 ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

Compuesto (9): 2939.6-2960.3 (CH alcano), 2883 ( $\text{CH}_3$ ), 1743.5 (CO), 1367-1346 ( $\text{SO}_2$ ).  $^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 3.65 (t,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.85-1.68 (m,  $(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$  y  $\text{CH}_2$  de n-butil), 1.39 (m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.95 (t,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 168.795 (CO), 93.485 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$ ), 42.001 ( $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 29.806 ( $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 24.555 ( $\text{CH}_3$ ), 19.946 ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 13.657 ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

A continuación se muestran los resultados obtenidos de los ensayos biológicos realizados a algunos de los compuestos descritos anteriormente.

Compuesto	Dosis mg/kg	MES		PTZ		Rotorod		C
		0.5 hs	4 hs	0.5 hs	4 hs	0.5 hs	4 hs	
1	30	.3/3	.1/3	.2/2	0/2	0/5	0/5	1
	100	.3/3	0/2	.2/2	0/2	0/5	0/5	
3	30	.1/4	.2/4	0/2	0/2	0/6	0/6	1
	100	.2/4	.3/4	.1/2	0/2	0/6	0/6	
	300	.4/4	.3/4	NT	NT	0/4	0/4	
4	30	.1/3	.1/3	0/2	0/2	0/5	0/5	1
	100	.3/3	.1/3	.2/2	.1/2	0/5	0/5	
	300	.3/3	.1/3	NT	NT	0/3	0/3	
6	30	.1/3	0/3	.1/2	.1/2	0/5	0/5	1
	100	.2/2	0/2	.1/2	.1/2	0/4	0/4	
7	30	0/3	.2/3	.1/2	.2/2	0/5	0/5	1
	100	.3/3	.2/3	0/2	.2/2	0/5	0/5	
9	30	0/3	0/3	.1/2	.1/2	0/5	0/5	1
	100	0/3	0/3	0/2	.1/2	0/5	0/5	

NT: no testeado a esa concentración

### **CONCLUSION:**

Se presenta una nueva ruta de síntesis, utilizando *alfa-hidroxiester* como reactivo de partida, logrando sintetizar tres novedosos heterociclos, cuya denominación general es 1, 2, 3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxidos (bioisómeros no clásicos de Trimetadiona).

A partir de la variación de la amina de partida se logra diversidad estructural.

Se logró la optimización de los tiempos de reacción, como así también el aislamiento y purificación de cada uno de los intermediarios, obteniéndose en la mayoría de los casos buenos rendimientos.

Los compuestos sintetizados, no sólo los heterociclos sino también sus intermediarios, han demostrado buena actividad en los ensayos biológicos preliminares realizados pudiendo ser clasificados en clase 1. Estos compuestos pueden pasar a la siguiente fase del programa de evaluación.

**REFERENCIAS:**

- 1- Atlas.Epilepsy Care in the World, 2005, Programme for the Neurological Diseases and Neuroscience.Department of Mental Health and Substance Abuse. *World Health Organization*, Geneva.
- 2-Regesta, G., Tanganelli, P. *Epilepsy Res* . **1999**, 34, 109–122.
- 3-Fischer, R.S. *Brain Res. Rev.* **1989**, 14, 245-278.
- 4- Loscher, W.;Schmidt D. *Epilepsy Res.* **1994**. 17, 95-134.
- 5-Stables, J. P.; Kupferberg H. J., Chapter 16: The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project. *En Molecular and cellular targets for antiepileptic drugs*; Avanzani, G.; Regesta, G.; Tanganelli, P.; Avoli, M., Eds., John Libbey & Company Ltd, **1997**, 191-198.
- 6- Porter, R. J.; Cereghino, J. J.; Gladding, G. D.; Hessie, B. J.; Kupferberg H. J., Scoville, B.; White, B. G., *Clev. Clin. Q.*, **1984**, 51, 293-305.
- 7- Malawska B.; Kulig, K.; Spiewak A.; Stables, J. P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**,12, 625-632.
- 8- Tasso, S. M.;Moon, S. Y; Bruno-Blanch, L. E.; Estiú, G. L., *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12,3857 y referencias alli citadas.
- 9- Gavernet, L.; Dominguez Cabrera, M. J.; Bruno-Blanch L. E.; Estiú G. L., *Bioorg. Med. Chem.*, 2007 15(3), 1556-1567.
- 10- Levy, R. H., *Antiepileptic Drugs* 3<sup>rd</sup> Ed. 1989.
- 11-Beran, R. G.; *Seizure*, 2006, 15, 563-570.
- 12- Meléndez, R. E. and Lubell W. D; *Tetrahedron*, 2003, 59, 2581-2616.
- 13- White, G.J. and Garst , M.E; *J. Org Chem.* 1991, 56, 3177-3178.
- 14- Posakony, J.J.; Grierson, J.R.; Tewson, T.J.; *J. Org Chem*, 2002, 67, 5164-5169.
- 15- Fuentes, J.; Angulo, M.; Pradera, M.A; *Carbohydr. Res.*, 1999, 319, 192-198.
- 16- Stables, J. P.; KUpferberg, H. J.; Avanzani G.; Regesta G.; Tanganelli P.; Avoli M.; eds., John Libbey & Company L. *Molecular and cellular targets for antiepileptic drugs*, 1997, 191-198.