

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 138**

51 Int. Cl.:

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013** **E 18198388 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 3444249**

54 Título: **Bloqueadores de los canales de sodio, método de preparación de los mismos y uso de los mismos**

30 Prioridad:

15.10.2012 KR 20120114414

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

09.12.2020

73 Titular/es:

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(100.0%)

Jungwon-gu, Seongnam-si

Gyeonggi-do 462-807, KR

72 Inventor/es:

KIM, HA YOUNG;

KIM, IN WOO;

JUN, SUN AH;

NA, YUN SOO;

LEE, HYUNG GEUN;

CHO, MIN JAE;

LEE, JUN HEE;

KIM, HYO SHIN;

YOON, YUN SOO;

CHUNG, KYUNG HA y

KIM, JI DUCK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 798 138 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

Bloqueadores de los canales de sodio, método de preparación de los mismos y uso de los mismos

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un efecto de bloqueo frente a canales de iones de sodio, en particular Nav1.7, un método de preparación del mismo y el uso del mismo.

[Antecedentes de la técnica]

10 En la terminal de los nervios nociceptivos están presentes diversos canales (sensores moleculares), y diversos canales dependientes de voltaje de Na⁺ (canales Nav) y canales de K⁺ (canales Kav) están presentes en los troncos nerviosos. Además, el potencial de membrana (es decir, el potencial generador) está presente en la terminal nerviosa por medio de diversos canales. Cuando dichos canales Nav se despolarizan por el potencial generador en la terminal nerviosa, desempeñan un papel importante en la generación del voltaje de acción. Por lo tanto, los canales Nav desempeñan un papel importante en diversas enfermedades, incluyendo epilepsia (véase Yogeewari *et al.*, *Curr. Drug Targets*, 5 (7): 589-602 (2004)), arritmia (véase Noble D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 (9): 5755-6 (2002)), miotonía (véase Cannon, S. C. *et al.*, *Kidney Int.*, 57 (3): 772-9 (2000)), ataxia (véase Meisler, M. H. *et al.*, *Novartis Found Symp.*, 241: 72-81 (2002)), esclerosis múltiple (véase Black, J. A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 (21): 11598-11602 (2000)), y Renganathan, M. M. *et al.*, *Brain Res.*, 959 (2): 235-242 (2003)), síndrome del intestino irritable (véase Laird, J. M. *et al.*, *J. Neurosci.*, 22 (19): 8352-8356 (2002)), incontinencia urinaria y dolor visceral (véase Yoshimura, N. S., *et al.*, *J. Neurosci.*, 21 (21): 8690-8696 (2001)), depresión (véase Hurley, S. C. *et al.*, *Ann. Pharmacother.*, 36 (5): 860-873 (2002)), y dolor (véase Wood, J. N. *et al.*, *J. Neurobiol.*, 61 (1): 55-71 (2004)). Actualmente, se han encontrado diez canales Nav (Nav1.1-1.9 y Nax) en los seres humanos. Entre ellos, se sabe que cuatro canales (Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9) tienen una estrecha conexión con la transmisión de las señales de dolor y, por lo tanto, se reconocen como dianas analgésicas importantes.

15 Hay un total de diez canales Nav conocidos tal como se resume en la tabla 1 a continuación. Entre los diez canales, nueve canales (Nav1.1-Nav1.9) forman canales (véase Goldin, A. L. *et al.*, *Annu. Rev. Physiol.*, 63: 871-894 (2001)). Entre ellos, Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 se expresan en DRG.

[Tabla 1]

Tipo	Gen	Tejido primario	TTX IC-50 nM	Indicaciones
Nav1.1	SCN1A	SNC / SNP	10	Dolor, epilepsia, neurodegeneración
Nav1.2	SCN2A	SNC	10	Neurodegeneración, epilepsia
Nav1.3	SCN3A	SNC	15	Dolor, epilepsia
Nav1.4	SCN4A	Músculo esquelético	25	Miotonía
Nav1.5	SCN5A	Corazón	2000	Arritmia
Nav1.6	SCN6A	SNC / SNP	6	Dolor, trastornos del movimiento
Nav1.7	SCN7A	SNP	25	Dolor, trastorno del sistema neuroendocrino
Nav1.8	SCN8A	SNP	50000	Dolor
Nav1.9	SCN9A	SNP	1000	Dolor

20 En particular, se sabe que Nav1.7 está muy expresado principalmente en ganglios de la raíz dorsal (DRG) y ganglios simpáticos (véase Toledo-Aral, J. J. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 1527-1532 (1997), y Rush, A. M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 103: 8245-8250 (2006)). En los DRG que son ganglios sensoriales, el canal Nav1.7 se expresa en neuronas de fibra A o C, pero con frecuencia se distribuye en neuronas pequeñas que tienen una conexión profunda con el dolor. En particular, el 85% de los DRG están presentes en células definidas como nociceptores (véase Djouhri, L. *et al.*, *J. Physiol.*, 546: 565-576 (2003)). Este hecho indica que Nav1.7 tiene una estrecha conexión con el dolor.

25 El hecho de que el canal Nav1.7 tiene una estrecha relación con el dolor está bien demostrado en los resultados no sólo de los estudios en animales, sino también en estudios de enfermedades humanas. Los resultados de los estudios en animales indicaron que, cuando se produce inflamación, la transcripción génica de Nav1.7 aumenta significativamente y la expresión de proteínas también aumenta. Se cree que este aumento en la transcripción es atribuible a un aumento en NGF. Se cree que la expresión aumentada de Nav1.7 es la causa directa de un aumento en la excitabilidad de las células sensoriales. En particular, cuando se elimina o reduce el gen del canal Nav1.7, el dolor inflamatorio se reduce considerablemente. Sin embargo, los estudios en animales no indican que la eliminación

o reducción del gen del canal Nav1.7 reduzca el dolor neuropático. Sin embargo, hay muchas evidencias de que Nav1.7 está involucrado en el dolor neuropático en los seres humanos.

Los resultados de los exámenes en linajes que sienten dolor severo o no sienten ningún dolor dan muchas respuestas a los estudios sobre el dolor. Particularmente, estos resultados indican directamente la importancia de Nav1.7 en la causa del dolor. Hay dos tipos de enfermedades hereditarias que provocan dolor severo. Entre estas enfermedades, en el caso de la eritromelalgia o la eritemalgia, a veces se siente dolor severo durante algunas horas cuando el cuerpo está ligeramente caliente o se hace ejercicio. En algunos casos, la piel se enrojece y la mano, el pie o la cara se hinchan. Los resultados de la investigación genética indicaron que SCN9A (el nombre del gen humano de Nav1.7) está presente en sitios cromosómicos asociados con las enfermedades. Hasta ahora se han encontrado nueve mutaciones de Nav1.7. Estas mutaciones reducen el umbral de activación o dan como resultado una desactivación lenta del canal. Por lo tanto, estas mutaciones pueden generar fácilmente un potencial de acción incluso tras la despolarización de algunas neuronas (véase Dib-Hajj, S. D. *et al.*, Trends in Neurosci., 30, 555-563: (2007)).

En el caso del trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD) que es otra enfermedad hereditaria, el dolor se siente durante toda la vida y se produce cuando se evacuan los intestinos o se estimula la región anal. Además del dolor, la pierna se enrojece. Como se sabe en la técnica, en el PEPD, se producen ocho mutaciones en Nav1.7. Estas mutaciones se producen principalmente en sitios que provocan la inactivación. El canal Nav tiene una bola de inactivación en el conector entre los dominios III y IV, y una región receptora de péptidos en el conector entre los segmentos S5 y S6 de los dominios III y IV. Curiosamente, todas las mutaciones que causan el PEPD se producen en estas dos regiones. Parece que estas causan un problema en la inactivación de Nav1.7. Como se esperaba, estas mutaciones causan un problema en la inactivación de Nav1.7, dando como resultado una desactivación lenta del canal (véase Fertleman, C. R. *et al.*, Neuron, 52, 767-774 (2006)). Por lo tanto, la cantidad de corriente eléctrica que entra a través del canal aumenta.

Todavía otra enfermedad hereditaria es la indiferencia congénita al dolor (CIP). Esta enfermedad resulta de la mutación del canal Nav1.7 y existe en linajes paquistaníes y chinos. Las personas que padecen esta enfermedad no sienten el dolor (véase Cox, J. J. *et al.*, Nature, 444, 894-898 (2006)). En particular, las personas que padecen esta enfermedad no sienten casi ningún dolor, incluido el dolor provocado por una quemadura, y los dolores de órganos (véase Cox, J. J. *et al.*, Nature, 444, 894-898 (2006)). La CIP provoca la pérdida de función del canal Nav1.7. Particularmente, una mutación en este canal inhibe la expresión de este canal. Por lo tanto, este canal no se expresa (véase Cox, J. J. *et al.*, Nature, 444, 894-898 (2006)). Curiosamente, el noqueado de Nav1.7 no influye en otras sensaciones (véase Dib-Hajj, S. D. *et al.*, Trends in Neurosci., 30, 555-563 (2007)). Sin embargo, influye en la sensación olfativa. Este hecho indica directamente que Nav1.7 no se superpone con otros canales en la transmisión del dolor y que su función no está compensada por otros canales Nav.

Tal como se ha descrito anteriormente para las enfermedades anteriores, cuando una mutación en el canal Nav1.7 provoca una ganancia de función, se siente dolor severo, y cuando se produce una pérdida de la función, se alivia el dolor. Este es un buen ejemplo clínico que muestra directamente que el canal Nav1.7 es la principal causa de dolor. Por lo tanto, se considera que un antagonista que inhiba este canal dará como resultado de manera natural un efecto analgésico.

Sin embargo, si el antagonista del canal Nav1.7 inhibe una pluralidad de canales Nav, incluyendo el canal Nav1.7, puede mostrar efectos adversos de diversas alteraciones del SNC, tales como visión borrosa, vértigo, vómitos y depresión. Particularmente, si inhibe el canal Nav1.5, puede provocar arritmia cardíaca e insuficiencia cardíaca, que amenazan la vida. Por estas razones, la inhibición selectiva de los canales Nav1.7 es muy importante.

Los dolores pueden clasificarse en gran medida en tres: el dolor agudo, dolor inflamatorio y dolor neuropático. El dolor agudo desempeña una importante función protectora para mantener la seguridad de los organismos frente a los estímulos que pueden causar daño tisular. Por lo tanto, generalmente es temporal e intenso. Por otro lado, el dolor inflamatorio puede ser más duradero, y su intensidad aumenta aún más. El dolor inflamatorio está mediado por diversas sustancias que se liberan durante la inflamación, incluyendo la sustancia P, histamina, ácidos, prostaglandina, bradiquinina, CGRP, citocinas, ATP y otras sustancias (véase Julius, D. *et al.*, Nature, 413 (6852): 203-210 (2001)). El tercer dolor es el neuropático e implica una lesión nerviosa o una lesión nerviosa causada por una infección vírica. Provoca la reconstitución de circuitos con proteínas neuronales para provocar "sensibilización" patológica, que puede dar como resultado dolor crónico que dura varios años. Este tipo de dolor no proporciona una ventaja de adaptabilidad y es difícil de tratar con la terapia actual.

En particular, el dolor neuropático y el dolor intratable son grandes problemas médicos que no han sido resueltos. Varios cientos de millones de pacientes están padeciendo dolor severo que los métodos terapéuticos actuales no inhiben bien. Los fármacos que se usan actualmente para el tratamiento del dolor incluyen los AINE, inhibidores de la COX-2, opioides, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. El dolor neuropático es particularmente difícil de tratar, ya que no responde bien a los opioides hasta que se alcanza una dosis alta. Actualmente, la gabapentina es el más ampliamente usado como agente terapéutico frente al dolor neuropático, pero es eficaz en el 60% de los pacientes y no es muy eficaz. Este fármaco es seguro de manera general, pero es problemático en términos de su acción sedante a dosis altas.

5 Por consiguiente, se han conducido activamente estudios sobre el descubrimiento de nuevos reguladores del canal Nav1.7 (véase Wiffen, P. S. *et al.*, Cochrane Database Syst. Rev 3., (2000); Guay, D. R., *Pharmacotherapy*, 21 (9): 1070-1081 (2001)) y el uso de los mismos para el tratamiento del dolor agudo (véase Wiffen, P. S. *et al.*, Cochrane Database Syst. Rev 3, (2000)), agudo crónico (véase Guay, D. R., *Pharmacotherapy*, 21 (9): 1070-1081 (2001)), dolor inflamatorio (véase Gold, MS, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 96 (14): 7645-7649 (1999)) y dolor neuropático (Sandner-Kiesling, A. G. *et al.*, *Acta. Anaesthesiol Scand.*, 46 (10): 1261-1264 (2002)) por compañías farmacéuticas internacionales, incluyendo Merck, AstraZeneca y similares (véanse los documentos WO-A-2005/013914; WO-A-2005/054176; WO-A-2008/118758; EP-A-1088819; WO-A-2009/012242; US2010/0197655 A1; US7858786 B2; US7989481 B2).

10 Por consiguiente, los presentes inventores han llevado a cabo estudios sobre compuestos novedosos y, como resultado, han encontrado que compuestos que tienen estructuras químicas diferentes de las de los bloqueadores de los canales de sodio notificados hasta la fecha tienen excelentes efectos de bloqueo de los canales de sodio, completando así la presente invención. Los compuestos que caen dentro del alcance de la presente invención tienen principalmente actividad de bloqueo de los canales de sodio, pero no se excluye que productos producidos por un entorno *in vivo* especial o un proceso metabólico después de la absorción de los compuestos *in vivo* actúen como agonistas y muestren una acción farmacológica eficaz.

[Divulgación]

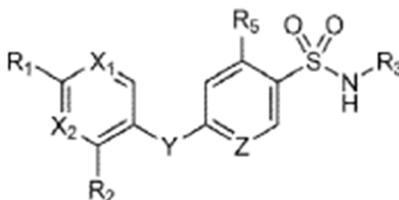
[Problema técnico]

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen un efecto de bloqueo frente a canales de iones de sodio, en particular Nav1.7, un método de preparación de los mismos y el uso de los mismos.

[Solución técnica]

Para lograr el objeto anterior, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



25 en donde

R₁ es hidrógeno, halógeno, o arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y furanilo, en donde el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

30 R₂ es arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furanilo, fenilo, pirazolilo y piridinilo, en donde el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆,

R₃ es tiazolilo,

X₁ es CH o N, X₂ es CH o N, con la condición de que al menos uno de entre X₁ y X₂ sea CH,

35 Y es CH(OH),

Z es CR₄,

R₄ es H o halógeno,

R₅ es H,

con la condición de que

40 si R₂ es pirazolilo sustituido con alquilo C₁₋₄, uno de entre X₁ y X₂ es N.

Preferiblemente, R₁ es H; cloro; fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno; piridinilo no sustituido o sustituido con uno o dos halógenos; furanilo no sustituido.

5 Preferiblemente, R₁ es H; cloro; fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F y Cl; piridinilo no sustituido o sustituido con uno o dos F; furanilo no sustituido.

Preferiblemente, R₂ es furanilo no sustituido; fenilo no sustituido; pirazolilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; piridinilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄.

10 Preferiblemente, R₂ es furanilo no sustituido; pirazolilo no sustituido o sustituido con metilo o ciclopropilo; piridinilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes metilo.

Preferiblemente, R₄ es H, F o Cl.

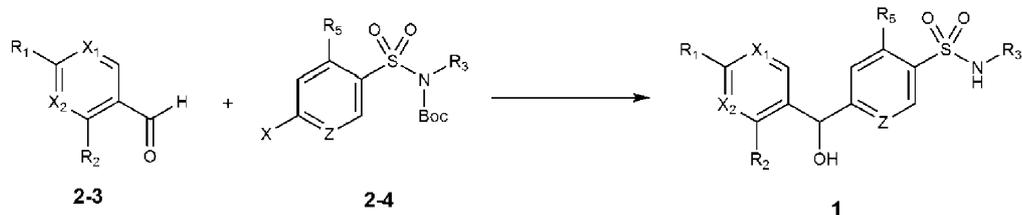
Los compuestos representativos representados por la siguiente fórmula 1 son tal como sigue:

- 1) 4-((4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 15 2) 4-((4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 3) 4-((4-cloro-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 4) 4-((2,4-di(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 5) 3-fluoro-4-(hidroxi(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 6) 4-((4-cloro-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 20 7) 4-((4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 8) 4-((4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 9) 4-((4-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 10) 4-((4-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 11) 4-((4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 25 12) 4-((2,4-di(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 13) 4-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 14) 4-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 15) 4-((2'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 16) 4-((3'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 30 17) 4-((4'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 18) 3-fluoro-4-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
- 19) 4-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida, y
- 20) 3-fluoro-4-(hidroxi(2-fenilpiridin-3-il)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida.

La presente divulgación proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1.

35 Por ejemplo, la presente divulgación también proporciona un método para preparar un compuesto representado por la fórmula 1 en donde Y es CH(OH), siendo el método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2:

[Esquema de reacción 2]

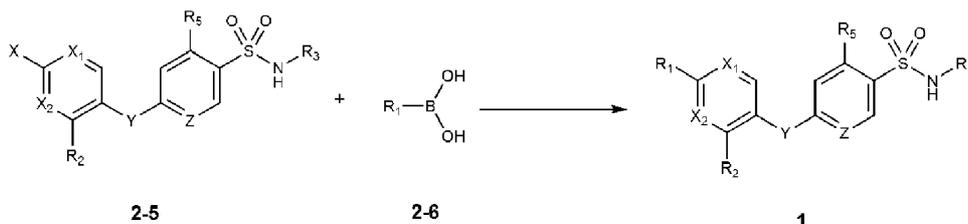


(en donde R₁, R₂, R₃, R₅, X₁, X₂ y Z son tal como se definieron anteriormente, y X es un halógeno. Preferiblemente, X es cloro).

- 5 En la reacción mostrada en el esquema de reacción 2, un compuesto representado por la fórmula 2-3 se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula 2-4. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de n-BuLi, y un disolvente para la reacción es preferiblemente THF.

Por ejemplo, la presente divulgación también proporciona un método para preparar un compuesto representado por la fórmula 1 en donde R₁ es arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, pirazolilo y tienilo, en donde el arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y halógeno, siendo el método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 3:

[Esquema de reacción 3]



- 15 (en donde R₂, R₃, R₅, X₁, X₂, Y y Z son tal como se definieron anteriormente, y X es un halógeno. Preferiblemente, X es cloro).

En la reacción mostrada en el esquema de reacción 3, un compuesto representado por la fórmula 2-5 se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula 2-6. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃, y un disolvente para la reacción es preferiblemente DMF.

- 20 Además, puede obtenerse una sal metálica farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula 1 usando una base según un método convencional. Por ejemplo, puede obtenerse una sal metálica farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula 1 disolviendo el compuesto de fórmula 1 en un exceso de una disolución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando la sal del compuesto no disuelto, y evaporando y secando el filtrado. En el presente documento, la sal metálica preparada es particularmente
- 25 preferiblemente una sal de sodio, potasio o calcio, y esta sal metálica puede hacerse reaccionar con una sal adecuada (por ejemplo, un nitrato).

Puede usarse una sal o solvato farmacéuticamente no aceptable del compuesto representado por la fórmula 1 como compuesto intermedio en la preparación del compuesto representado por la fórmula 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Los compuestos de la invención representados por la fórmula 1 incluyen, además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, posibles solvatos e hidratos que puedan prepararse a partir de los mismos, así como todos los posibles estereoisómeros. Los solvatos, hidratos y estereoisómeros de los compuestos representados por la fórmula 1 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 1 usando métodos convencionales.

Además, los compuestos de la invención representados por la fórmula 1 pueden prepararse en forma cristalina o amorfa. Cuando el compuesto representado por la fórmula 1 se prepara en forma cristalina, opcionalmente puede estar hidratado o solvatado. La presente invención incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos de los compuestos representados por la fórmula 1, así como compuestos que contengan cantidades variables de agua. Los solvatos de los compuestos de la invención representados por la fórmula 1 incluyen todos los solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos.

- 40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con un bloqueador de los canales de sodio que comprende el compuesto representado por

la fórmula 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un bloqueador de los canales de sodio, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula 1 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con un bloqueador de los canales de sodio, que comprende el compuesto representado por la fórmula 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con un bloqueador de los canales de sodio.

En el presente documento, las enfermedades incluyen dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neuropática, epilepsia, arritmia, miotonía, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, dolor visceral, depresión, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD), y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en formas farmacéuticas orales o parenterales según los estándares farmacéuticos convencionales. Estas formulaciones pueden contener, además del principio activo, aditivos tales como un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal y miristato de isopropilo, y los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina. Además, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en aceite, propilenglicol u otros disolventes, que se usan de manera general en la preparación de disoluciones inyectables. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse en pomadas o cremas para su aplicación tópica.

A continuación en el presente documento, se describirán métodos de formulación y excipientes, pero el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y también pueden usarse solos o en asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en inyecciones disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en disolventes solubles en agua tales como solución salina o dextrosa al 5%, o en disolventes insolubles en agua tales como aceites vegetales, glicérido de ácidos grasos sintéticos, ésteres de ácidos grasos superiores o propilenglicol. Las formulaciones de la presente invención pueden incluir cualquiera de los aditivos convencionales tales como agentes disolventes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizadores y conservantes.

La dosis preferida del compuesto de la presente invención varía dependiendo del estado y del peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, la forma del fármaco y la vía y la duración de la administración, y los expertos en la técnica pueden seleccionarla adecuadamente. Sin embargo, para lograr los efectos deseados, el compuesto de la presente invención puede administrarse a una dosis diaria de 0,0001-100 mg/kg (peso), y preferiblemente 0,001-100 mg/kg (peso). El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral en una dosis única o en dosis múltiples diariamente.

La composición de la presente invención puede contener el compuesto de la presente invención en una cantidad de 0,001-99% en peso, y preferiblemente de 0,01-60% en peso, dependiendo del modo de administración.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a mamíferos, incluyendo ratas, ratones, seres humanos, animales domésticos y similares, por diversas vías. Pueden contemplarse todas las vías de administración y, por ejemplo, la composición puede administrarse por vía oral, intrarrectal o por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrauterina, intratecal o intracerebroventricular.

[Efectos ventajosos]

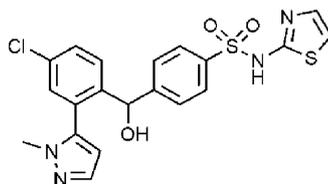
Tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto de la invención representado por la fórmula 1 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede utilizarse eficazmente para la prevención o el tratamiento del dolor, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatía, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neuropática, epilepsia, arritmia, miotomía, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, dolor visceral, depresión, eritromelalgia o trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD).

[Modo para la invención]

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos de preparación y ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos de preparación y ejemplos son con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

5 Ejemplos

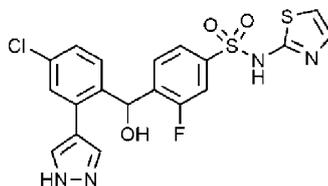
Ejemplo 1: Preparación de 4-((4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



10 Se disolvieron 192 mg (0,46 mmoles) de (4-bromofenil)sulfonyl(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno gas y se enfrió hasta -78°C . Después de añadir lentamente 0,4 ml (0,64 mmoles) de n-butilitio (1,6 M en tetrahidrofurano), la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía a -78°C . Se disolvieron 50,0 mg (0,23 mmoles) de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído en 0,5 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron a la disolución de reacción anterior. Mientras se calentaba de desde -78°C hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua/clorhidrato 1 N a la disolución de reacción, y se agitó. Después de separar las fases, se recogió solo la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, hexano: acetato de etilo = 1:2) para obtener 10,0 mg (9,6% de rendimiento) del compuesto del título.

15 ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,80 (1H), 7,73 (2H), 7,55 (1H), 7,50 (1H), 7,23 (1H), 7,07 (3H), 6,70 (1H), 6,26 (1H), 5,72 (1H)

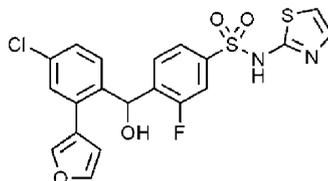
Ejemplo 2: Preparación de 4-((4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



20 Se obtuvieron 5,77 mg (rendimiento del 5,4%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó (4-bromo-3-fluorofenil)sulfonyl(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo y 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (4-bromofenil)sulfonyl(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo y 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

25 ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,67 (1H), 7,53 (3H), 7,34 (3H), 7,25 (1H), 7,02 (1H), 6,95 (1H), 6,60 (1H)

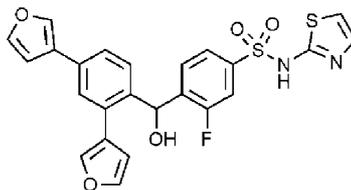
Ejemplo 3: Preparación de 4-((4-cloro-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



30 Se obtuvieron 5,45 mg (rendimiento del 5,1%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 139, excepto que se usó 4-cloro-2-(furan-3-il)benzaldehído en lugar de 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,70 (1H), 7,61 (2H), 7,53 (1H), 7,45 (1H), 7,31 (1H), 7,26 (2H), 7,07 (1H), 6,67 (1H), 6,52 (1H), 6,15 (1H)

Ejemplo 4: Preparación de 4-((2,4-di(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

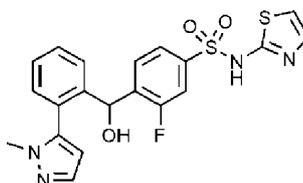


Se obtuvieron 5,46 mg (rendimiento del 5,0%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 139, excepto que se usó 2,4-di(furan-3-il)benzaldehído en lugar de 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

5

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,90 (1H), 7,45 (9H), 7,28 (1H), 7,07 (1H), 6,79 (1H), 6,66 (1H), 6,55 (1H), 6,19 (1H)

Ejemplo 5: Preparación de 3-fluoro-4-(hidroxi(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

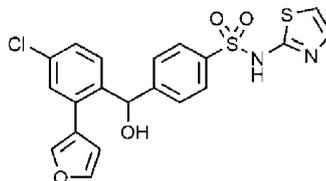


Se obtuvieron 4,40 mg (rendimiento del 4,3%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 139, excepto que se utilizó 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído en lugar de 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

10

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,58 (1H), 7,48 (1H), 7,42 (6H), 7,21 (1H), 7,06 (1H), 6,67 (1H), 6,18 (1H), 5,97 (1H), 3,34 (3H)

Ejemplo 6: Preparación de 4-((4-cloro-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



15

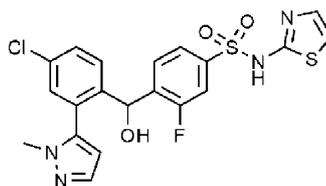
Se disolvieron 192 mg (0,46 mmoles) de (4-bromofenil)sulfonyl(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo en 2 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno gas y se enfrió hasta -78°C . Después de añadir lentamente 0,4 ml (0,64 mmoles) de n-butililitio (1,6 M en tetrahidrofurano), la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía a -78°C . Se disolvieron 47,5 mg (0,23 mmoles) de 4-cloro-2-(furan-3-il)benzaldehído en 0,5 ml de tetrahidrofurano y se añadieron a la disolución de reacción anterior. Mientras se calentaba de desde -78°C hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua/clorhidrato 1 N a la disolución de reacción, y se agitó. Después de separar las fases, se recogió solo la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 9,9 mg (rendimiento del 9,6%) del compuesto del título.

20

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,78 (m, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,00 (s, 1H)

25

Ejemplo 7: Preparación de 4-((4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

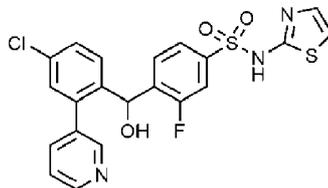


Se obtuvieron 10,0 mg (rendimiento del 9,6%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 139, excepto que se usó 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído en lugar de 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

30

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,58 (1H), 7,48 (1H), 7,42 (5H), 7,21 (1H), 7,06 (1H), 6,67 (1H), 6,18 (1H), 5,97 (1H), 3,34 (3H)

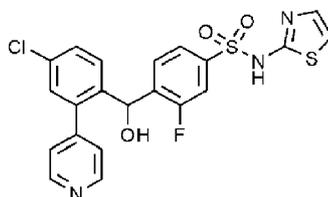
Ejemplo 8: Preparación de 4-((4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 5 Se obtuvieron 10,0 mg (rendimiento del 9,6%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 139, excepto que se usó 4-cloro-2-(piridin-3-il)benzaldehído en lugar de 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,73 (1H), 8,26 (1H), 7,87 (1H), 7,66 (4H), 7,43 (2H), 7,10 (3H), 6,88 (1H), 6,55 (1H)

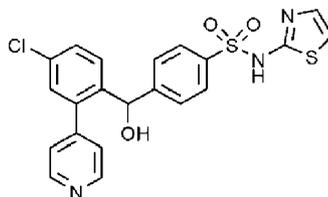
Ejemplo 9: Preparación de 4-((4-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 10 Se obtuvieron 10,0 mg (9,6% de rendimiento) del compuesto del título de la misma manera que se describe en el ejemplo 139, excepto que se usó 4-cloro-2-(piridin-2-il)benzaldehído en lugar de 4-(5-cloro-2-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,42 (1H), 7,88 (1H), 7,84 (1H), 7,34 (4H), 7,16 (1H), 6,95 (1H), 6,85 (1H), 6,52 (1H)

- 15 Ejemplo 10: Preparación de 4-((4-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



Se obtuvieron 10,0 mg (rendimiento 9,6%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó -cloro-2-(piridin-2-il)benzaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,50 (1H), 7,72 (2H), 7,54 (1H), 7,47 (1H), 7,31 (2H), 7,24 (1H), 7,18 (2H), 7,09 (1H), 6,71 (1H)

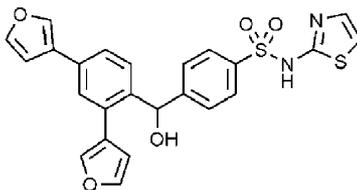
Ejemplo 11: Preparación de 4-((4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 25 Se obtuvieron 8,6 mg (rendimiento del 4,1%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó 4-cloro-2-(piridin-3-il)benzaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

^1H RMN (CD_3OD , 500MHz) δ 8,52 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,76 (s, 1H)

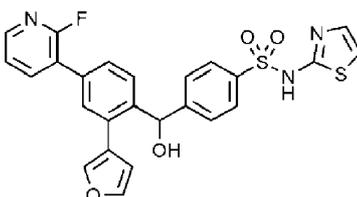
Ejemplo 12: Preparación de 4-((2,4-di(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



Se obtuvieron 5,2 mg (rendimiento del 2,4%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó 2,4-di(furan-3-il)benzaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

- 5 ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,59-7,50 (m, 5H), 7,36 (d, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,05 (s, 1H)

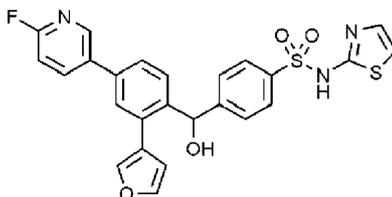
Ejemplo 13: Preparación de 4-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 10 Se obtuvieron 6,9 mg (rendimiento del 2,9%) del compuesto del título de la misma manera que se describe en el ejemplo 138, excepto que se usó 4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)benzaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,60-7,51 (m, 5H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (s, 1H)

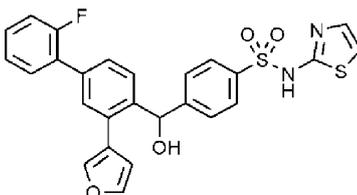
- 15 Ejemplo 14: Preparación de 4-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 20 Se obtuvieron 5,8 mg (rendimiento 2,5%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó 4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)benzaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,61 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,60-7,51 (m, 5H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (s, 1H)

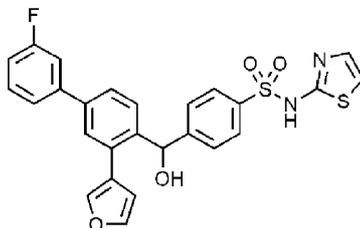
Ejemplo 15: Preparación de 4-((2'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 25 Se obtuvieron 5,2 mg (rendimiento del 2,2%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó 2'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,81 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,10 (s, 1H)

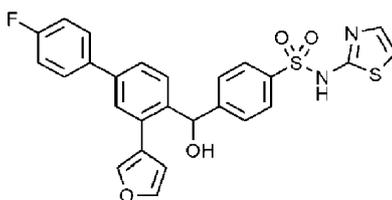
Ejemplo 16: Preparación de 4-((3'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida



5 Se obtuvieron 4,0 mg (rendimiento del 1,7%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó 3'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

10 ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,81 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,37 (d, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,10 (s, 1H)

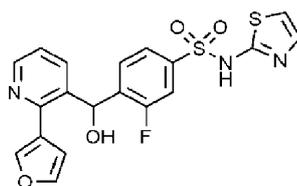
Ejemplo 17: Preparación de 4-((4'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida



15 Se obtuvieron 4,6 mg (rendimiento del 2,0%) del compuesto del título de la misma manera que la descrita en el ejemplo 138, excepto que se usó 4'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído en lugar de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzaldehído.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,81 (d, 2H), 7,58-7,53 (m, 6H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,09 (s, 1H)

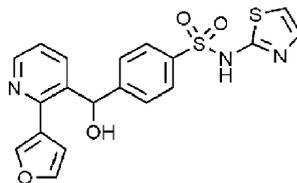
Ejemplo 18: Preparación de 3-fluoro-4-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida



20 Se disolvieron 100 mg (0,26 mmoles) de ((3,4-difluorofenil)sulfonyl)(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno gas y se enfrió hasta -78°C . Después de añadir lentamente 0,25 ml (0,39 mmoles) de n-butillitio (1,6 M en tetrahidrofurano), la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía a -78°C . Se disolvieron 23 mg (0,13 mmoles) de 2-(furan-3-il)nicotinaldehído en 0,5 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron a la disolución de reacción anterior. Mientras se calentaba de desde -78°C hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua/clorhidrato 1 N a la disolución de reacción, y se agitó. Después de separar las fases, se recogió solo la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 7 mg (rendimiento del 6,1%) del compuesto del título.

30 ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,48 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,24 (s, 1H)

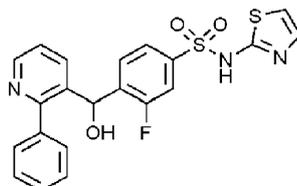
Ejemplo 19: Preparación de 4-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



5 Se disolvieron 100 mg (0,28 mmoles) de ((4-fluorofenil)sulfonyl)(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno gas y se enfrió hasta -78°C . Después de añadir lentamente 0,26 ml (0,42 mmoles) de n-butilitio (1,6 M en tetrahidrofurano), la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía a -78°C . Se disolvieron 23 mg (0,13 mmoles) de 2-(furan-3-il)nicotinaldehído en 0,5 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron a la disolución de reacción anterior. Mientras se calentaba de desde -78°C hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua/clorhidrato 1 N a la disolución de reacción, y se agitó. Después de separar fases, solo se recogió la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener 6 mg (rendimiento del 5,2%) del compuesto del título.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,48 (m, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,09 (s, 1H)

Ejemplo 20: Preparación de 3-fluoro-4-(hidroxi(2-fenilpiridin-3-il)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



15 Se disolvieron 100 mg (0,26 mmoles) de ((3,4-difluorofenil)sulfonyl)(tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno gas y se enfrió hasta -78°C . Después de añadir lentamente 0,25 ml (0,39 mmoles) de n-butilitio (1,6 M en tetrahidrofurano), la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía a -78°C . Se disolvieron 24,3 mg (0,13 mmoles) de 2-fenilnicotinaldehído en 0,5 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron a la disolución de reacción anterior. Mientras se calentaba de desde -78°C hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua/clorhidrato 1 N a la disolución de reacción, y se agitó. Después de separar fases, solo se recogió la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 9 mg (rendimiento del 7,6%) del compuesto del título.

25 ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,49 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,09 (s, 1H)

Ejemplo experimental: Experimento sobre el efecto de bloqueo frente a un canal de iones de sodio (Nav1.7)

Con el fin de medir las actividades de los compuestos de la invención como antagonistas, se llevó a cabo un experimento sobre los efectos de bloqueo frente al canal de ion de sodio (Nav1.7) tal como se indica a continuación.

30 1) Cultivo celular

La línea celular HEK293 de hNav1.7 utilizada era una línea celular que tiene un gen 1.7 de canal de ion de sodio humano (tipo IX subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje) (tipo IX subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje) en células (HEK) 293 renales embrionarias humanas y se adquirió de Millipore. El medio utilizado se preparó añadiendo 100X NEAA al 1% y SBF inactivado por calor al 10% a DMEM F-12 y añadiendo P/S al 1% como antibiótico al mismo. Se añadió G-418 como enzima de restricción durante el subcultivo, y las células HEK293 de hNav1.7 se cultivaron hasta una confluencia de aproximadamente el 80% en un matraz T75 en una incubadora de CO_2 al 5% a 37°C durante 2 o 3 días y se separaron del matraz por tratamiento con disolución de tripsina al 0,25%. Después, las células se recogieron por centrifugación y se usaron en el experimento.

2) Preparación de muestras de compuesto

40 Los compuestos preparados en los ejemplos de la presente invención se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se usaron en el experimento. Se prepararon disoluciones madre de DMSO 90 mM y 10 mM a partir de cada uno de los compuestos y se diluyeron en una disolución extracelular (KCl 4 mM, NaCl 138 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1,8 mM, glucosa 5,6 mM, HEPES 10 mM, pH 7,45) a diversas concentraciones, de modo que la concentración final de cada compuesto en DMSO era del 0,3% o menos.

3) Medición de los efectos de bloqueo del canal de ion de sodio

Para medir el efecto de bloqueo del canal de ion de sodio, se utilizó un sistema de fijación de membranas IonFlux16 Auto (Fluxion, Inc.) y una placa para uso exclusivo. Las células se distribuyeron en una disolución extracelular (KCl 4 mM, NaCl 138 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, glucosa 5,6 mM, HEPES 10 mM, pH 7,45), y luego se dispensaron en la región especificada de la placa, y cada una de las muestras de compuesto preparadas se diluyó a diversas concentraciones, y luego se dispensaron en la región especificada de la placa. Después de haberse completado la dispensación de las células, las muestras de compuesto y una disolución intracelular (CsF 100 mM, CsCl 45 mM, NaCl 5 mM, EGTA 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,2) en la placa, la placa se montó en el sistema de fijación de membranas, y se midió si los compuestos inhibieron el canal iónico según un programa establecido y un protocolo de pulso.

- 5
- 10 Específicamente, se establecieron ocho concentraciones por compuesto, y el porcentaje de inhibición se determinó calculando el porcentaje de inhibición de la corriente pico, generada después de tratar las células con cada concentración del compuesto durante 50 segundos, con relación a la corriente pico generada antes del tratamiento con el compuesto, y el valor de CI₅₀ se calculó utilizando el programa Sigma plot. Los resultados del cálculo se muestran en la tabla 2 a continuación. En la tabla 2 a continuación, el porcentaje de inhibición de Nav1.7 se clasifica de la siguiente manera:

CI₅₀ de Nav1.7 : + (> 100 nM), ++ (51-100 nM), y +++ (<50 nM)

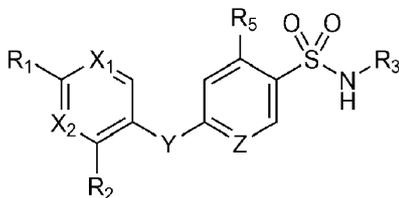
[Tabla 2]

Ejemplo n.º	CI ₅₀ de Nav 1.7	Ejemplo n.º	CI ₅₀ de Nav 1.7
1	+	11	+
2	+	12	+
3	+	13	+
4	+	14	+
5	+	15	+
6	+++	16	++
7	+	17	+
8	+	18	+
9	+	19	+
10	+	20	+

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



- 5 R₁ es hidrógeno, halógeno, o arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y furanilo, en donde el arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con halógeno,
R₂ es arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furanilo, fenilo, pirazolilo y piridinilo, en donde el arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₄,
R₃ es tiazolilo,
- 10 X₁ es CH o N, X₂ es CH o N, con la condición de que al menos uno de entre X₁ y X₂ sea CH,
Y es CH(OH),
Z es CR₄,
R₄ es H o halógeno,
R₅ es H.
- 15 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 1) 4-((4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 2) 4-((4-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 3) 4-((4-cloro-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 20 4) 4-((2,4-di(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 5) 3-fluoro-4-(hidroxi(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 6) 4-((4-cloro-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 7) 4-((4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 8) 4-((4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 25 9) 4-((4-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-3-fluoro-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 10) 4-((4-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 11) 4-((4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 12) 4-((2,4-di(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 13) 4-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 30 14) 4-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(furan-3-il)fenil)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 15) 4-((2'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 16) 4-((3'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 17) 4-((4'-fluoro-3-(furan-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,
 - 18) 3-fluoro-4-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida,

19) 4-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida, y

20) 3-fluoro-4-(hidroxi(2-fenilpiridin-3-il)metil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida.

3. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con bloqueadores de canales de sodio que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o 2 como principio activo,

5 en donde la enfermedad relacionada con bloqueadores de canales de sodio se selecciona del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatía, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neuropática, epilepsia, arritmia, miotomía, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, dolor visceral, depresión, eritromelalgia y trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD).

10