

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 639**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2017 PCT/US2017/033634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17201468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2017 E 17726487 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3458449**

54 Título: **Compuestos de bencenosulfonamida y sus usos en forma de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

20.05.2016 US 201662339773 P

09.12.2016 US 201662432152 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2025

73 Titular/es:

**XENON PHARMACEUTICALS INC. (100.00%)
200-3650 Gilmore Way
Burnaby, British Columbia V5G 4W8, CA**

72 Inventor/es:

**ANDREZ, JEAN-CHRISTOPHE;
BURFORD, KRISTEN NICOLE;
CHOWDHURY, SULTAN;
COHEN, CHARLES JAY;
DEHNHARDT, CHRISTOPH MARTIN;
DEVITA, ROBERT JOSEPH;
EMPFIELD, JAMES ROY;
FOCKEN, THILO;
GRIMWOOD, MICHAEL EDWARD;
HASAN, SYED ABID;
JOHNSON, JAMES PHILIP JR. y
ZENOVA, ALLA YUREVNA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 022 639 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bencenosulfonamida y sus usos en forma de agentes terapéuticos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto que es (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad Nav1.6 en un mamífero en donde la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno convulsivo epiléptico.

15 **Antecedentes**

Los canales de sodio dependientes del voltaje (Nav) son determinantes críticos de la excitabilidad celular en músculos y nervios (Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.). Cuatro isoformas en particular, Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 y Nav1.6, representan la mayor parte del sodio presente en las neuronas del sistema nervioso central. Nav1.3 se expresa principalmente de forma embrionaria. Más allá de la etapa neonatal, Nav1.1, Nav1.2 y Nav1.6 son las isoformas críticas que regulan la señalización neuronal en el cerebro (Catterall, W.A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014), vol. 54, págs. 317-338).

Nav1.5 se expresa principalmente en miocitos cardíacos (Raymond, C.K. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), Vol. 279, n.º 44, págs. 46234-41), incluyendo aurículas, ventrículos, nódulo sinoauricular, nódulo auriculoventricular y fibras cardíacas de Purkinje. Las mutaciones en Nav1.5 humana dan lugar a múltiples síndromes arrítmicos, que incluyen, por ejemplo, QT3 largo (LQT3), síndrome de Brugada (SB), un defecto hereditario de la conducción cardíaca, síndrome de muerte súbita nocturna inesperada (SUNDS) y síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) (Liu, H., *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), Vol. 3, n.º 3, págs. 173-9). La terapia con bloqueadores de los canales de sodio se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de arritmias cardíacas.

La epilepsia es una afección caracterizada por una excitabilidad sincrónica excesiva en el cerebro que surge cuando el delicado equilibrio de las señales excitadoras e inhibitoras en el cerebro se desequilibra. Esto puede ocurrir ya sea por un exceso de excitación o por una deficiencia de inhibición. Las mutaciones en los genes que codifican los canales Nav se han relacionado con ambos tipos de desequilibrio.

Nav1.1 se ha identificado como la principal isoforma de Nav de las interneuronas inhibitoras (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, págs. 1142-1149). Estas interneuronas hacen sinapsis con muchas otras neuronas, incluidas las neuronas glutamatérgicas excitadoras. Los potenciales de acción en las interneuronas inducen la liberación del neurotransmisor GABA a otras neuronas, hiperpolarizándolas y amortiguando así la excitación. Esto da lugar a una retroalimentación negativa que permite la señalización controlada y evita que las señales locales se expandan en ondas de excitación que se extienden por grandes regiones del cerebro. Debido a este papel crítico en las interneuronas inhibitoras, las mutaciones que alteran la función del canal Nav1.1 pueden hacer que esas neuronas no se activen ni liberen GABA (Ogiwara, I. *et al.*, *J. Neurosci.* (2007), Vol. 27, págs. 5903-5914; Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, págs. 9823-9834; Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, págs. 468-472; y Dutton, S. B., *et al.*, (2013), Vol. 49, págs. 211-220). El resultado es una pérdida del tono inhibitor del cerebro y una incapacidad para contener la excitabilidad de las neuronas glutamatérgicas. Esta insuficiencia de las interneuronas inhibitoras puede dar lugar a una activación aberrante y sincrónica a gran escala de neuronas en todas las regiones del cerebro (epilepsia).

Las mutaciones en el gen que codifica Nav1.1 (SCN1A) se dividen en dos clases amplias, las que causan epilepsia generalizada asociada a convulsiones febriles (GEFS+) y las que causan epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), también conocida como síndrome de Dravet o encefalopatía epiléptica infantil temprana 6 (EIEE6) (McKusik, V.K. *et al.*, *A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6* (2012), *Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University*). Las mutaciones de SMEI son mutaciones autosómicas dominantes heterocigóticas y a menudo son causadas por una delección o un truncamiento de un gen que conduce a un canal con poca o ninguna función. Las mutaciones son de nueva aparición o, en algunos casos, se ha demostrado que aparecen en los progenitores en mosaico asintomáticos (Tuncer, F.N. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 113, págs. 5-10). Los pacientes nacen fenotípicamente normales y alcanzan hitos del desarrollo hasta el inicio de las convulsiones, a edades comprendidas entre los 6 meses y 1 año. Se cree que este momento de aparición es consecuencia de la disminución normal de la expresión de la isoforma embrionaria Nav1.3 y el aumento coincidente de Nav1.1. Cuando los canales Nav1.1 no alcanzan los niveles normales, se revela el fenotipo (Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, págs. 468-472). La convulsión inicial suele ser desencadenada por un episodio febril y puede manifestarse como estado epiléptico. Las convulsiones continúan y aumentan en frecuencia y gravedad durante los primeros años de vida y pueden alcanzar frecuencias de más de 100 episodios por día. Las convulsiones pueden ser provocadas por la fiebre o pueden surgir espontáneamente sin causa aparente. Después del inicio de las convulsiones, los pacientes comienzan a perder hitos del desarrollo y se acumulan deficiencias cognitivas y conductuales significativas (Dravet,

C. y Oguni, H., *Handbook of Clinical Neurology* (2013), Vol. 111, págs. 627-633). Se cree que entre el 80 y el 85 % de los pacientes con síndrome de Dravet diagnosticados fenotípicamente tienen una mutación responsable en SCN1A, mientras que el otro 15-20 % de los pacientes tienen otras mutaciones o son de etiología desconocida. Existe una alta tasa de muerte súbita inexplicable en la epilepsia (SUDEP) en pacientes con SMEI, y se estima que el 37 % de los pacientes mueren por SUDEP, pero el mecanismo de este resultado catastrófico sigue sin estar claro (Massey, C.A., *et al.*, *Nature Reviews Neurology* (2014), Vol. 10, págs. 271-282). Los fármacos antiepilépticos clínicamente útiles que actúan sobre los canales de sodio dependientes del voltaje de forma no selectiva, como carbamazepina y fenitoína, están contraindicados para pacientes con SMEI ya que pueden agravar las convulsiones en estos pacientes (Wilmshurst, J.M. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, págs. 1185-1197). Se supone que esto se debe a que los pacientes no pueden tolerar mayores reducciones en la función de Nav1.1.

La GEFS+ suele estar provocada por mutaciones SCN1A de aminoácido que inducen una disfunción del canal relativamente leve, que coincide con el fenotipo de convulsiones relativamente más leves. Se ha identificado un número grande y creciente de mutaciones, y tanto la gravedad como la penetrancia del fenotipo varían considerablemente. Muchos pacientes con GEFS+ superan el fenotipo convulsivo, sin embargo, no todos lo hacen, y los pacientes de GEFS+ con epilepsia infantil son considerablemente más propensos a tener epilepsia en la edad adulta que la población general. Las mutaciones que provocan deficiencias en otros genes implicados en la señalización GABA-érgica, como SCN1B que codifica la subunidad auxiliar del canal de sodio y GABRG2 que codifica una subunidad de los receptores GABAA también pueden dar lugar a GEFS+ (Helbig, I., *Seminars in Neurology* (2015) Vol. 35, págs. 288-292).

Se han desarrollado ratones transgénicos que portan las mismas mutaciones identificadas en pacientes SMEI y GEFS+. En ambos casos los ratones replican bien el fenotipo humano, aunque la penetrancia del fenotipo puede verse significativamente afectada por el trasfondo genético. Algunas cepas de ratón toleran relativamente bien las mutaciones, mientras que en otras cepas las mismas mutaciones pueden provocar fenotipos convulsivos drásticos. Se supone que estas diferencias se deben a diferentes niveles de expresión de otros genes que modulan el fenotipo de excitación (Miller, A.R. *et al.*, *Genes, Brain, and Behavior* (2014), Vol. 13, págs. 163-172; Mistry, A. M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 65, págs. 1-11; y Hawkins, N.A. *et al.*, *Epilepsy Research* (2016), Vol. 119, págs. 20-23).

En el cerebro, Nav1.2 y Nav1.6 se expresan principalmente en neuronas glutamatérgicas excitadoras. Ambos canales son especialmente densos en el segmento inicial de acción (AIS), una región de la neurona adyacente al soma neuronal que actúa para integrar las entradas e inicia la propagación del potencial de acción hacia el soma y las dendritas distales (Royeck, M. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (2008), Vol. 100, págs. 2361-2380; Vega, A.V. *et al.*, *Neurosci. Lett.* (2008), Vol. 442, págs. 69-73; y Hu, W. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2009), Vol. 12, págs. 996-1002). La Nav1.6 tiende a estar especialmente densamente localizada en el SIA temprano (distal del soma), donde se cree que actúa para desencadenar el inicio del potencial de acción. La Nav1.2 está más ubicada en el segmento del SIA más proximal al soma. Las mutaciones tanto en SCN2A (Nav1.2) como en SCN8A (Nav1.6) se han relacionado con la epilepsia y el retraso cognitivo. Los efectos de las mutaciones son diversos tanto a nivel del impacto en la función del canal, como en el fenotipo del paciente. Tanto Nav1.2 como Nav1.6 se expresan también en las neuronas periféricas. La Nav1.6 es especialmente denso en los nodos de Ranvier de las neuronas mielinizadas, donde es crítico para mantener la conducción salutar y la señalización neuronal de alta velocidad.

Solo se ha descrito una serie de mutaciones de Nav1.2, pero están relacionadas principalmente con patologías del sistema nervioso central, especialmente la epilepsia (Kearney, J.A. *et al.*, *Neuroscience* (2001), Vol. 102, págs. 307-317; Zerem, A. *et al.*, *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014), Vol. 18, págs. 567-571; Fukasawa, T. *et al.*, *Brain & Development* (2015), Vol. 37, págs. 631-634; Howell, K.B. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 85, págs. 958-966; Saitoh, M. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 117, págs. 1-6; Samanta, D. *et al.*, *Acta Neurologica Belgica* (2015), Vol. 115, págs. 773-776; Carroll, L.S. *et al.*, *Psychiatric Genetics* (2016), Vol. 26, págs. 60-65; y Schwarz, N. *et al.*, *Journal of Neurology* (2016), Vol. 263, págs. 334-343). Se presume que las mutaciones epilépticas son principalmente mutaciones de ganancia de función, lo que significa que conducen a un aumento de la cantidad de corriente de sodio y, por tanto, a un aumento de la excitabilidad. Establecer el impacto sobre la función del canal *in vivo* más allá de toda duda razonable es un reto, y algunas de estas mutaciones pueden dar lugar a fenotipos de pérdida de función.

Asimismo, se ha informado que las mutaciones en SCN8A muestran una serie de efectos de ganancia y pérdida de función en el canal Nav1.6, aunque, para Nav1.6, la mayoría de las mutaciones examinadas se han asociado con fenotipos de ganancia de función. Las mutaciones en Nav1.6 se han relacionado con la epilepsia y los trastornos del espectro autista (Trudeau, M.M. *et al.*, *Journal of Medical Genetics* (2006), Vol. 43, págs. 527-530; Veeramah, K.R. *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* (2012), Vol. 90, págs. 502-510; Vaher, U. *et al.*, *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C.G. *et al.*, *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 69, págs. 117-123; Ohba, C. *et al.*, *Epilepsia* (2014), Vol. 55, págs. 994-1000; Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2014); Kong, W. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, págs. 431-438; y Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, págs. 480-489). Los pacientes con mutación SCN8A mejor descritos presentan un síndrome conocido como encefalopatía epiléptica infantil precoz, 13 (EIEE13). Se han identificado más de 100 pacientes con EIEE13. Los pacientes suelen presentar convulsiones intratables entre el nacimiento y los 18 meses de edad. Los pacientes tienen retraso cognitivo y del

desarrollo, y deterioro motor asociado a menudo con hipotonía muscular crónica. Los pacientes más afectados nunca adquieren un control motor suficiente para caminar. Muchos no hablan. Los fenotipos menos graves aprenden a andar y a hablar, pero tienen deficiencias motoras y no alcanzan los hitos cognitivos y sociales. La mayoría de las mutaciones identificadas son mutaciones de aminoácido, y se supone que el impacto funcional específico de la mutación contribuye a la variabilidad del fenotipo, aunque es probable que también intervengan los antecedentes genéticos (Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, págs. 480-489). A diferencia de los pacientes SMEI, las pruebas anecdóticas indican que los fármacos antiepilépticos dirigidos de forma no selectiva a los canales de sodio dependientes del voltaje pueden mejorar los síntomas en pacientes con EIEE13, aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados (Boerma, R.S. *et al.*, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics* (2016), Vol. 13, págs. 192-197). Aunque la fenitoína parece ser eficaz para los pacientes con EIEE13, lo hace a un coste. La eficacia solo se consigue a dosis muy elevadas en las que los importantes efectos adversos solo se toleran porque los pacientes están muy necesitados. Entre los efectos adversos asociados habitualmente al tratamiento con fenitoína se encuentra la necrosis hepática, hipertricosis, nerviosismo, temblor de manos, entumecimiento, mareo, somnolencia, temblor, depresión, confusión, cansancio, estreñimiento, vértigo, ataxia, cambios del estado mental, miastenia, cambios en el estado de ánimo, agitación, irritabilidad y excitación. Parece probable que un fármaco dirigido selectivamente a la Nav1.6 conservaría su eficacia al tiempo que reduciría su carga de efectos adversos.

Las mutaciones de pérdida de función en SCN8A en ratones conducen a un fenotipo conocido como enfermedad de la placa terminal motora (med) y se vincularon múltiples mutaciones y fenotipos a la región del gen med antes de la identificación del gen SCN8A (Burgess, D.L. *et al.*, *Nat. Genet.* (1995), Vol. 10, págs. 461-465). Los ratones con mutaciones en SCN8A^{med} presentan diversos grados de hipotonía muscular, consistente con el grado de disfunción de la función Nav1.6. Los ratones con la mutación SCN8A^{med/fo} tienen canales Nav1.6 con una pérdida de función, pero no fenotipo nulo. Los ratones SCN8A^{med} y SCN8A^{med/fo} son resistentes a las convulsiones inducidas por ataques químicos (flurotilo, ácido kaínico y picrotoxina) (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, págs. 2892-2899; Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, págs. 655-660; y Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, págs. 16-25). Curiosamente, cuando los ratones SCN8A^{med/fo} se cruzan con ratones con mutación SCN1A^{null} para producir un ratón heterocigótico tanto para el alelo SCN1A^{null} como para el alelo SCN8A^{med/fo}, los ratones mutantes dobles tienen un fenotipo cognitivo y de convulsiones mucho mejor que los que solo tienen una mutación SCN1A^{null} (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, págs. 2892-2899). Estos ratones tienen una tasa de convulsiones espontáneas y muerte similar a la de los ratones de tipo natural, y su umbral de convulsiones tras un ataque químico también está aumentado. Un resultado similar se produce al cruzar ratones con mutaciones de aminoácido de SCN1A (un modelo de GEFS+) y ratones con mutaciones de pérdida de función de SCN8A. Tener un único alelo de SCN8A^{med/fo} protegía a los ratones del modelo GEFS+ de las convulsiones y la muerte prematura (Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, págs. 655-660). La capacidad de la atenuación de SCN8A para mejorar la resistencia a las convulsiones no se limita a las atenuaciones en las que el gen está globalmente ausente durante el desarrollo animal. La atenuación de SCN8A en ratones adultos, ya sea globalmente o específicamente en el hipocampo mediante un enfoque de atenuación inducible por CRE-LOX, también mejoró la resistencia a las convulsiones inducidas eléctrica y químicamente, Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, págs. 16-25). Estos datos indican que la supresión de la señalización inhibitoria causada por la disminución de la corriente de Nav1,1 se puede compensar, al menos en parte, al suprimir la señalización excitatoria a través de la disminución de la corriente de Nav1,6.

El antagonismo de los canales de sodio dependientes del voltaje es el mecanismo más común de los fármacos antiepilépticos (FAE) ampliamente prescritos (Ochoa, J.R. *et al.*, *Sodium Channel Blockers*. En: *Antiepileptic Drugs* (2016), Vol. (Benbadis, S., ed) *Medscape News & Perspectives*). Se cree que carbamazepina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, lacosamida lamotrigina, fenitoína, rufinamida y zonisamida actúan principalmente bloqueando la función de los canales de Nav. A pesar del supuesto mecanismo de acción, estos fármacos son relativamente promiscuos. Bloquean indistintamente todas las isoformas del canal Nav, por lo que cabría esperar que el bloqueo de Nav1.1 sea proconvulsivo. El bloqueo de Nav1.6, y quizás de Nav1.2, sería anticonvulsivo. Además de los canales de sodio, estos compuestos también bloquean otras dianas, incluyendo los canales de calcio dependientes del voltaje. Se espera que los antagonistas selectivos de Nav que prescindan de Nav1.1 y de otros receptores no diana mejoren tanto la eficacia como el índice terapéutico en relación con los fármacos que bloquean las Nav actualmente disponibles.

El documento WO 2013/064983 A1 (Xenon Pharmaceuticals Inc.; 10 de mayo de 2013) describe determinados compuestos de bencenosulfonamida para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio, tales como el dolor.

El documento EP 2813 491 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 17 de diciembre de 2014) describe un derivado de cicloalcano como agente terapéutico y/o preventivo del dolor o como agente terapéutico y/o preventivo de una enfermedad asociada a los canales de sodio.

El documento WO 2007/075895 A2 (Vertex Pharmaceuticals Inc.; 05 de julio de 2007) describe determinados derivados heterocíclicos útiles como inhibidores de canales iónicos.

Wu *et al.*, *J. Med. Chem.*, 24 de febrero de 2017, vol. 60, n.º 6, págs. 2513-2525, describen ciertas aril sulfonamidas

a base de morfolina como inhibidores de Nav1.7.

Por lo tanto, existe una necesidad médica no cubierta de tratar la epilepsia y otros estados patológicos asociados a Nav1.6 de forma eficaz y sin efectos secundarios adversos debidos al bloqueo de otros canales de sodio, tales como Nav1.1 y/o Nav1.5. La presente invención proporciona compuestos para satisfacer estas necesidades fundamentales.

Sumario de la invención

10 Un primer aspecto de la invención es un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del primer aspecto, el compuesto es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización del primer aspecto, el compuesto es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida.

20 Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende: un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es un compuesto del primer aspecto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del segundo aspecto, el compuesto es (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización del segundo aspecto, el compuesto es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida.

30 Un tercer aspecto de la invención es un compuesto que es un compuesto del primer aspecto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Nav1.6 en un mamífero en donde la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno convulsivo epiléptico.

35 En una realización del tercer aspecto, la epilepsia o trastorno de crisis epiléptica se selecciona entre epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno de CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil precoz, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con crisis febriles +, síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística.

45 En una realización del tercer aspecto, la epilepsia o trastorno de crisis epiléptica se selecciona entre síndrome de Dravet, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia generalizada con crisis febriles + y encefalopatía epiléptica infantil precoz.

En una realización del tercer aspecto, el mamífero es un ser humano.

50 En una realización del tercer aspecto, el compuesto es (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del tercer aspecto, el compuesto es (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida.

55

Breve descripción

60 La presente invención se refiere a un compuesto que es (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad Nav1.6 en un mamífero, en donde la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno de crisis epiléptica.

65 En consecuencia, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a los canales de sodio dependientes de voltaje, preferentemente Nav1.6. Los compuestos de la invención son inhibidores de Nav1.6. Los compuestos de la invención muestran selectividad para la inhibición de Nav1.6 en comparación con la inhibición de Nav1.5 y Nav1.1. Sin desear ceñirse a teoría alguna, se cree que dicha selectividad reduce de manera ventajosa cualquier efecto secundario que se pueda asociar con la inhibición de Nav1.5 y/o Nav1.1.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de la epilepsia y/o el trastorno convulsivo epiléptico en un mamífero, preferentemente un ser humano, en donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento o mejora, pero no prevenir, epilepsia y/o trastorno de crisis epiléptica en un mamífero, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden usarse en terapia farmacéutica junto con uno o más de los otros tratamientos aceptados para aumentar la potencia de un tratamiento farmacológico existente o futuro o para disminuir los efectos adversos asociados al tratamiento aceptado.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse en métodos de inhibición selectiva de un primer canal de sodio dependiente de voltaje en un mamífero frente a un segundo canal de sodio dependiente de voltaje, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad inhibitoria del compuesto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria del compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Nav1.6, en un mamífero, en donde la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno convulsivo epiléptico.

Descripción detallada

Definiciones

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares.

"Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. A efectos de la presente invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclicos o tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos por puente. Los radicales ariilo incluyen, pero sin limitaciones, radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el

resto de la molécula a un grupo radical o que une dos partes de la molécula, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos en donde un carbono de la cadena de alquileo se sustituye por un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. La cadena de alquileo está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y al grupo radical mediante un enlace sencillo o está unida a dos partes de la molécula mediante un enlace sencillo en cada punto de unión.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede marcarse isotópicamente sustituyendo uno o más átomos por un átomo que tenga una masa atómica o un número másico diferentes. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el compuesto incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S y ^{18}F , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción de los canales de sodio, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante de los canales de sodio. Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. En una realización de la invención, la (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida está enriquecida con deuterio. Dichos compuestos deuterados se pueden conseguir mediante métodos conocidos por un experto en la materia, tales como intercambiando protones con deuterio o sintetizando la molécula con materiales de partida enriquecidos.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones según se indica a continuación, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas, (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos, tales como de vida silvestre.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulgente que se haya aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de ninguna otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido undecilénico.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Son sales inorgánicas preferidas, las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina y resinas de poliamina. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato de un compuesto. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso, el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos pueden existir como hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato y tetrahidrato, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto puede meramente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más un poco de disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para este fin.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad o afección mediada por un canal de sodio en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero el experto habitual en la materia la puede determinar de forma rutinaria, teniendo en consideración su propio conocimiento y la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tenga la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (a) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;
- (b) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;
- (c) aliviar (o mejorar) la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección; o
- (d) aliviar (o mejorar) los síntomas procedentes de la enfermedad o afección, por ejemplo, aliviar la epilepsia sin dirigirse a la enfermedad o afección subyacente.

Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se haya resuelto) y por lo tanto aún no se reconoce como enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en donde los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

En general, los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*) o (*D*) y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces, pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí. Véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007), para una descripción detallada de la estructura y propiedades de los enantiómeros y estereoisómeros.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula.

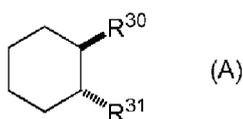
5 El uso de paréntesis y corchetes en los grupos sustituyentes se utiliza en el presente documento para conservar el espacio. Por consiguiente, el uso de paréntesis en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado dentro de los paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. El uso de corchetes en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado dentro de los corchetes está también unido directamente al átomo que precede a los corchetes.

10 El protocolo de denominación química y los diagramas de estructura usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., usando el programa informático ChemBioDraw Ultra, versión 14.0, en donde los compuestos de la invención se denominan en el presente documento como derivados de una estructura de núcleo central, por ejemplo, la estructura bencenosulfonamida. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, 15 ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas estructurales químicos, todos los enlaces se identifican, excepto algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

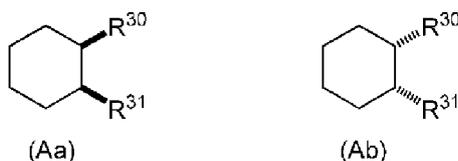
20 "Enantiómeros" se refiere a moléculas asimétricas que pueden existir en dos formas isoméricas diferentes que tienen diferentes configuraciones en el espacio. Otros términos usados para designar o referirse a los enantiómeros incluyen "estereoisómeros" (debido al reordenamiento o estereoquímica diferente alrededor del centro quiral; aunque todos los enantiómeros son estereoisómeros, no todos los estereoisómeros son enantiómeros) o "isómeros ópticos" (debido a la actividad óptica de los enantiómeros puros, que es la capacidad de los distintos enantiómeros puros para rotar el plano de luz polarizada en diferentes direcciones).

25 Las denominaciones "R" y "S", para la configuración absoluta de un enantiómero pueden aparecer como un prefijo o como un sufijo en el nombre del compuesto; pueden estar o no separadas del nombre del enantiómero por un guión; pueden estar o no estar entre guiones; y pueden o no estar incluidas entre paréntesis.

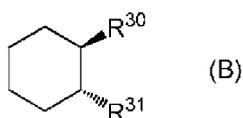
30 Siguiendo la práctica de descripción bibliográfica química habitual, y como se usa en esta memoria descriptiva, un enlace totalmente sólido, como el ilustrado en la parte superior de la estructura (A) y un enlace totalmente discontinuo, como el ilustrado en la estructura a modo de ejemplo (A) a continuación, significan que los sustituyentes están en una configuración trans con respecto al plano del anillo:



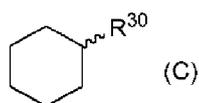
35 Del mismo modo, los enlaces en las estructuras a modo de ejemplo (Aa) y (Ab) siguientes están en una configuración cis con respecto al plano del anillo:



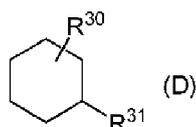
40 Siguiendo la práctica de descripción bibliográfica química habitual, y como se usa en esta memoria descriptiva, un enlace de cuña sólida, como el ilustrado a continuación en la estructura (B), significa que el sustituyente unido al anillo mediante este enlace, en este caso el sustituyente R³⁰, está por encima del plano del anillo según se ilustra sobre la página en una representación bidimensional y un enlace de cuña discontinua, como el ilustrado a continuación en la estructura (B), significa que el sustituyente unido al anillo mediante este enlace, en este caso el sustituyente R³¹, está por debajo del plano del anillo según se muestra sobre la página en una representación bidimensional;



50 Siguiendo la práctica de descripción bibliográfica química habitual, y como se usa en esta memoria descriptiva, un enlace ondulado, como el ilustrado a continuación en la estructura (C), indica que el sustituyente, en este caso el sustituyente R³⁰, está bien por debajo o bien por encima del plano del anillo:



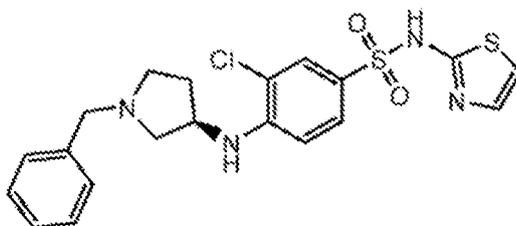
En las fórmulas representadas en el presente documento, un enlace a un sustituyente y/o un enlace que une un fragmento molecular al resto de un compuesto puede mostrarse como intersección de uno o más enlaces en una estructura de anillo. Esto indica que el enlace puede estar unido a uno cualquiera de los átomos que constituyen la estructura del anillo, siempre que un átomo de hidrógeno pudiera estar presente en dicho átomo. Cuando no se identifica ningún sustituyente o sustituyentes en una posición concreta de una estructura, el hidrógeno o hidrógenos están presentes en esa posición. Por ejemplo, en la siguiente estructura (D), el enlace que une el sustituyente R³⁰ puede estar en cualquiera de los carbonos, incluido el carbono al que está unido el R³¹, siempre que la valencia permita dicha unión:



"Resolución" o "resolver", cuando se usa en referencia a un compuesto racémico o una mezcla racémica de un compuesto se refiere a la separación del compuesto racémico o una mezcla racémica en sus dos formas enantioméricas (es decir, (+) y (-); formas (R) y (S)).

"Exceso enantiomérico" o "ee", como se usa en el presente documento, se refiere a un producto en donde un enantiómero está presente en exceso del otro, y se define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. Habitualmente el exceso enantiomérico se expresa en forma de porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla en relación con el otro enantiómero. A efectos de la presente invención, el enantiómero (S) de un compuesto preparado por los métodos divulgados en el presente documento se considera que está "sustancialmente libre" del enantiómero (R) correspondiente cuando el enantiómero (S) está presente en un exceso enantiomérico de más del 80 %, preferentemente más del 90 %, más preferentemente más del 95 % y lo más preferentemente más del 99 %.

En consecuencia, el enantiómero (R) de un compuesto de la fórmula siguiente:



se denomina (R)-4-(1-bencilpirrolidin-3-ilamino)-3-cloro-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida.

Un aspecto de la invención es un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden usarse como patrones o controles en ensayos *in vitro* o *in vivo* para determinar la eficacia de los compuestos de ensayo en la modulación de los canales de sodio dependientes de voltaje.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Nav1.6 en un mamífero en donde la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno convulsivo epiléptico y en donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de este aspecto, la epilepsia o trastorno de crisis epiléptica se selecciona entre epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno de CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, 5 síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil precoz, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con crisis febriles +, síndrome de 10 Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística.

En una realización de esta realización, la epilepsia o trastorno de crisis epiléptica se selecciona entre síndrome de Dravet, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia generalizada con crisis febriles + y encefalopatía epiléptica infantil precoz.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse en un método de disminución del flujo de iones a través de Nav1.6 en una célula de mamífero, en donde el método comprende poner en contacto la célula con el compuesto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse en un método de inhibición selectiva de un primer canal de sodio dependiente de voltaje frente a un segundo canal de sodio dependiente de voltaje en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad moduladora del compuesto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El primer canal de sodio dependiente de voltaje puede ser Nav1.6.

El primer canal de sodio dependiente de voltaje puede ser Nav1.6 y el segundo canal de sodio dependiente de voltaje puede ser Nav1.5.

El primer canal de sodio dependiente de voltaje puede ser Nav1.6 y el segundo canal de sodio dependiente de voltaje puede ser Nav1.1.

35 UTILIDAD Y ANÁLISIS DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede modular, preferentemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje, preferentemente Nav1.6, en un mamífero, especialmente en un ser humano. Cualquier modulación de este tipo, ya sea inhibición parcial o completa o prevención del flujo de iones, a veces se denomina en el presente documento como "bloqueadora" y los compuestos correspondientes "bloqueadores" o "inhibidores". En general, los compuestos de la invención pueden modular la actividad de un canal de sodio dependiente de voltaje posteriormente al inhibir la actividad dependiente de voltaje del canal de sodio y/o reducir o prevenir el flujo de iones de sodio a través de una membrana celular al prevenir la actividad del canal de sodio tal como el flujo de iones.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede inhibir el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de voltaje, preferentemente Nav1.6. Los compuestos de la invención son modificadores dependientes del estado o de la frecuencia del canal de sodio, que tienen una baja afinidad por el estado de reposo/cerrado y una alta afinidad por el estado inactivado. Es probable que estos compuestos interactúen con sitios superpuestos situados en la cavidad interna del poro conductor de sodio del canal, de forma similar a la descrita para otros bloqueadores de canales de sodio dependientes del estado (Cestèle, S., *et al.*, *op. cit.*). También es probable que estos compuestos interactúen con sitios fuera de la cavidad interna y tengan efectos alostéricos sobre la conducción de iones de sodio a través del poro del canal.

Cualquiera de estas consecuencias puede ser, a la larga, responsable del beneficio terapéutico general proporcionado por los compuestos.

En consecuencia, los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) son inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje, preferentemente inhibidores de Nav1.6 y son por tanto útiles para tratar enfermedades y afecciones tales como la epilepsia y/o el trastorno convulsivo epiléptico, en mamíferos, preferentemente seres humanos, y otros organismos, incluidas todas aquellas enfermedades y afecciones humanas que son el resultado de una actividad biológica aberrante del canal de sodio dependiente del voltaje, preferentemente la actividad aberrante de Nav1.6, o que pueden mejorarse mediante la modulación de la

actividad biológica del canal de sodio dependiente del voltaje. En particular, los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida); o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, son útiles para tratar enfermedades y afecciones en mamíferos, preferentemente seres humanos, que son el resultado de una actividad biológica aberrante de Nav1.6 dependiente del voltaje o que pueden mejorarse mediante la modulación, preferentemente la inhibición, de la actividad biológica de Nav1.6. Preferentemente, los compuestos de la invención inhiben selectivamente Nav1.6 frente a Nav1.5 y/o Nav1.1.

Como se define en el presente documento, una enfermedad, trastorno o afección asociados a la actividad del Nav1.6 incluye la epilepsia y/o el trastorno epiléptico convulsivo. Tales epilepsias y/o trastornos convulsivos epilépticos incluyen epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno de CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil precoz, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con crisis febriles +, síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística.

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la actividad de Nav1.6 en un mamífero, preferentemente un ser humano, en donde la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno convulsivo epiléptico, mediante la administración al mamífero, preferentemente el ser humano, en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

El valor general de los compuestos de la invención en la inhibición del flujo de iones de Nav1.6 puede determinarse utilizando los ensayos que se describen más adelante en la sección de Ensayos biológicos. Como alternativa, el valor general de los compuestos en el tratamiento de afecciones y enfermedades en seres humanos puede establecerse en modelos animales convencionales de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de la epilepsia y/o el trastorno de ataques epilépticos. Se han desarrollado modelos animales de afecciones epilépticas humanas que provocan déficits sensoriales reproducibles durante un período de tiempo sostenido que puede evaluarse mediante pruebas sensoriales.

Por ejemplo, se han desarrollado muchos modelos de roedores para evaluar la propensión a sufrir convulsiones o actividad epileptiforme (Klein, B.R. *et al.*, (2016), "Models Currently in Active Use". En: *Epilepsy Therapy Screening Program*, Vol. 2016, National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Entre ellos se incluyen los ataques químicos o eléctricos agudos que inducen convulsiones, así como ataques químicos o genéticos crónicos que crean animales propensos a las convulsiones. Estos modelos se pueden utilizar para determinar la capacidad relativa de un compuesto para promover o prevenir la actividad convulsiva. El ensayo de máxima convulsión por electrochoque (MES) y el ensayo de convulsión psicomotora de 6 hercios (6 Hz) son dos ejemplos de ensayos de convulsiones por ataque agudo utilizados para evaluar las intervenciones anticonvulsivas. (Suzuki, F. *et al.*, *Neuroscience* (1995), Vol. 64, págs. 665-674; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Research* (2001), Vol. 47, págs. 217-227). Ambos ensayos implican un ataque eléctrico aplicado con electrodos colocados en las córneas o las orejas para provocar una convulsión aguda. Las convulsiones agudas también pueden inducirse químicamente, por ejemplo, mediante la administración del compuesto de éter proconvulsivo flurotilo (Makinson, C.D. *et al.*, *Exp. Neurol.* (2016), Vol. 275, Pt 1, págs. 46-58).

Las epilepsias genéticas se han relacionado con muchos genes distintos, incluidos múltiples genes de los canales de sodio dependientes del voltaje. Se pueden crear ratones genéticamente modificados que porten mutaciones identificadas en pacientes humanos. En algunos casos, estas modificaciones genéticas dan lugar a animales que se comportan de manera muy similar a los pacientes humanos en quienes se identificaron inicialmente las variaciones genéticas. Se pueden utilizar ratones mutantes para probar intervenciones anticonvulsivas. Tales experimentos pueden consistir en la prevención de crisis espontáneas o en el uso de estímulos que provoquen crisis similares a los empleados en ratones de tipo natural. Los modelos animales de la encefalopatía epiléptica infantil precoz 6 (EIEE6), también conocida como epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet, se han creado mutando el gen SCN1A, que codifica el canal de sodio dependiente de voltaje Nav1.1 (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, págs. 1142-1149). También se han creado modelos de EIEE13 mutando el gen SCN6A que codifica el canal de sodio dependiente de voltaje Nav1.6 (Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics*(2014)). Ambas cepas de ratones brindan la oportunidad de evaluar posibles intervenciones terapéuticas que podrían resultar útiles en poblaciones de pacientes clínicos (Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, págs. 9823-9834; y Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, págs. 2892-2899).

La identificación de inhibidores de Nav1.6 se puede evaluar utilizando una variedad de ensayos *in vitro* e *in vivo*, p.

ej., midiendo la corriente, midiendo el potencial de membrana, midiendo el flujo de iones, (por ejemplo, sodio o guanidinio), midiendo la concentración de sodio, midiendo segundos mensajeros y niveles de transcripción, y utilizando, por ejemplo, colorantes sensibles al voltaje, trazadores radiactivos y electrofisiología de pinzamiento zonal.

- 5 Uno de tales protocolos implica la detección de agentes químicos para determinar su capacidad para modular la actividad de un canal de sodio, identificándolo así como un agente modulador.

Un ensayo típico descrito en Bean *et al.*, J. General Physiology (1983), 83:613-642, y Leuwer, M., *et al.*, Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54, utiliza técnicas de pinzamiento zonal para estudiar el comportamiento de los canales.

- 10 Tales técnicas son conocidas por los expertos en la materia y pueden desarrollarse, utilizando tecnologías actuales, en ensayos de rendimiento bajo o medio para evaluar la capacidad de los compuestos para modular el comportamiento del canal de sodio.

- 15 El rendimiento de los compuestos de prueba es una consideración importante en la elección del ensayo de detección que se utilizará. En algunas estrategias, donde se probarán cientos de miles de compuestos, no es deseable utilizar medios de bajo rendimiento. En otros casos, sin embargo, el bajo rendimiento es satisfactorio para identificar diferencias importantes entre un número limitado de compuestos. A menudo será necesario combinar tipos de ensayos para identificar compuestos moduladores de canales de sodio específicos.

- 20 Los ensayos electrofisiológicos que utilizan técnicas de pinzamiento zonal se aceptan como métodos de referencia para la caracterización detallada de las interacciones de los compuestos del canal de sodio, y como se describe en Bean *et al.*, *op. cit.* y Leuwer, M., *et al.*, *op. cit.* Existe un método de detección manual de bajo rendimiento (LTS) que puede comparar de 2 a 10 compuestos por día; un sistema desarrollado recientemente para la detección automatizada de rendimiento medio (MTS) de 20 a 50 pinzamientos (es decir, compuestos) por día; y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite la detección automatizada de alto rendimiento (HTS) en 1000-3000 pinzamientos (es decir, compuestos) por día.

- 30 Un sistema automatizado de pinzamiento zonal utiliza tecnología de electrodos planares para acelerar la tasa de descubrimiento de fármacos. Los electrodos planares son capaces de conseguir sellados de alta resistencia y adhesión celular, seguidos de registros estables y de bajo ruido de células enteras, comparables a los registros convencionales. Un instrumento adecuado es el PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Una variedad de estirpes celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes, así como células que crecen espontáneamente en suspensión, se clasifican según la tasa de éxito del sellado y la estabilidad. Las células inmortalizadas (por ejemplo, HEK y CHO) que expresan de manera estable altos niveles del canal de iones de sodio relevante se pueden adaptar a cultivos en suspensión de alta densidad.

- 40 Se pueden seleccionar otros ensayos que permitan al investigador identificar compuestos que bloquean estados específicos del canal, tales como el estado abierto, el estado cerrado o el estado de reposo, o que bloquean la transición de abierto a cerrado, de cerrado a reposo o de reposo a abierto. Los expertos en la materia están generalmente familiarizados con tales ensayos.

- 45 También se encuentran disponibles ensayos de unión. Los diseños incluyen ensayos de unión basados en filtros radiactivos tradicionales o el sistema fluorescente confocal disponible en el grupo de empresas Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), siendo ambos HTS.

- 50 También se pueden utilizar ensayos de flujo radiactivo. En este ensayo, los canales se estimulan para ser abiertos con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina, y los bloqueadores de canales se identifican por su capacidad para prevenir la entrada de iones. El ensayo puede utilizar iones de guanidinio radiactivos $^{22}\text{[Na]}$ y $^{14}\text{[C]}$ como trazadores. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en células vivas evitan las etapas de separación y son adecuadas para HTS. La tecnología de placas de centelleo también ha hecho avanzar este método hasta lograr su idoneidad para HTS. Debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de la información es razonablemente bueno.

- 55 Otro formato mide la redistribución del potencial de membrana utilizando el kit de potencial de membrana del sistema FLIPR (HTS) disponible en Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este método se limita a cambios lentos del potencial de membrana. Se pueden generar algunos problemas debido al fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de prueba también pueden influir directamente en la fluidez de la membrana celular y conducir a un aumento de las concentraciones de colorante intracelular. Aun así, debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de la información es razonablemente bueno.

- 60 Se pueden utilizar colorantes de sodio para medir la velocidad o cantidad de entrada de iones de sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido de información muy alto sobre posibles bloqueadores de canales. El ensayo es funcional y mediría la entrada de Na^+ directamente. Se pueden utilizar CoroNa Red, SBFI y/o verde de sodio (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) para medir el influjo de Na ; todos son colorantes sensibles al Na . Se pueden utilizar junto con el instrumento FLIPR. El uso de estos colorantes en una cribado no se ha descrito previamente en la bibliografía. Los colorantes de calcio también se pueden utilizar en este formato.

En otro ensayo, los sensores de voltaje basados en FRET se utilizan para medir la capacidad de un compuesto de prueba para bloquear directamente la entrada de Na. Los sistemas HTS disponibles en el mercado incluyen el sistema FRET VIPR™ II (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que puede usarse junto con los colorantes de FRET, también disponible en Aurora Biosciences. Este ensayo mide respuestas de menos de un segundo a los cambios del voltaje. No hay ningún requisito para un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización y las hiperpolarizaciones, y proporciona resultados ratiométricos para la cuantificación. Una versión de MTS algo menos costosa de este ensayo emplea FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) junto con tintes de FRET de Aurora Biosciences. Otros métodos para probar los compuestos divulgados en el presente documento también son fácilmente conocidos y están disponibles para los expertos en la materia.

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación entre la estructura y la actividad (SAR) entre los compuestos de prueba y el canal de sodio. Ciertos sustituyentes en la estructura central del compuesto de prueba tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes.

Los agentes moduladores así identificados se prueban luego en una variedad de modelos *in vivo* para determinar si son útiles en el tratamiento de la enfermedad o afección asociada con la actividad del canal de sodio de interés, preferentemente Nav1.6, con mínimos acontecimientos adversos. Los ensayos descritos a continuación en la sección de Ensayos biológicos son útiles para evaluar la actividad biológica de los presentes compuestos.

Normalmente, la eficacia de un compuesto se expresa por su valor de CI₅₀ ("Concentración inhibidora del 50 %"), que es la medida de la cantidad de compuesto necesaria para lograr una inhibición del 50 % de la actividad del canal de sodio diana durante un período de tiempo específico. Por ejemplo, los compuestos representativos han demostrado una CI₅₀ que varía de menos de 100 nanomolar a menos de 10 micromolar en el ensayo de electrofisiología de Nav1.6 de pinzamiento zonal de voltaje descrito en el presente documento.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden usarse en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes ilustrativos con fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento, o la protección de, las diversas enfermedades divulgadas en el presente documento.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse en un método de inhibición de la actividad de Nav1.6 en una muestra biológica o un mamífero, preferentemente un ser humano, método que comprende administrar al mamífero, preferentemente a un ser humano, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de Nav1.6 en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, el estudio de los canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales iónicos de sodio.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad del canal de sodio dependiente del voltaje, preferentemente con la actividad Nav1.6, en un mamífero.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). Una composición que comprende un compuesto de la invención en un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular, preferentemente inhibir, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de voltaje se puede usar para tratar enfermedades mediadas por canales de sodio, tales como epilepsia y/o crisis epiléptica, cuando se administra a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferente un paciente humano.

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, puede realizarse mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que sirven para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable apropiado y pueden formularse en preparados en estado sólido, semisólido, líquido o gaseoso, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías de administración habituales de dichas composiciones farmacéuticas incluyen oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo que permitan que los principios activos contenidos en las mismas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente tendrán la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los expertos en esta materia conocen métodos concretos para preparar dichas formas farmacéuticas, o serán evidentes para ellos; por ejemplo, véase *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en todo caso, contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas útiles en el presente documento también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, lo que incluye cualquier agente farmacéutico que no induce por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que se puede administrar sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Se presenta un análisis exhaustivo de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma sólida o líquida. El o los vehículos pueden ser en forma de partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimidos o polvo. El o los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración por inhalación.

Cuando está destinada a administración oral, la composición farmacéutica está preferentemente en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel, están incluidas dentro de las formas contempladas en el presente documento como un sólido o líquido.

Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en un polvo, gránulo, comprimido formado por compresión, píldora, cápsula, goma de mascar o en forma de oblea. Dicha composición sólida contendrá normalmente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, puede estar presente uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel y almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración mediante inyección, a modo de dos ejemplos. Cuando está destinada a administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a administrarse mediante inyección, uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden actuar como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención pretendida para la administración parenteral u oral contendría una cantidad de un compuesto de la invención de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta

cantidad es al menos un 0,01 % de un compuesto de la invención en la composición. Cuando está destinada a administración oral, esta cantidad puede variar para ser entre el 0,1 y aproximadamente el 70 % del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferentes contienen entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 50 % del compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas y preparaciones preferentes de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre un 0,01 y un 10 % en peso del compuesto de la invención antes de dilución.

La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse por administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender convenientemente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Pueden estar presentes agentes espesantes en una composición farmacéutica para la administración tópica. Si está destinada a administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas puede contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse para la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para la administración rectal puede contener una base oleaginoso como excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que formen una capa de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la capa de recubrimiento son normalmente inertes y se pueden seleccionar entre, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los principios activos se pueden encerrar en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y ayuda de ese modo al suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar con esta capacidad que incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para referirse a diversos sistemas que varían desde los de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. El suministro puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que distribuye los principios activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos para administrar el principio o principios activos. El suministro del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas y subcontenedores, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la materia, puede determinar sin experimentación indebida los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica prevista para ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril hasta formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan no covalentemente con el compuesto de la invención de modo que faciliten la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el momento de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la afección particular; y el sujeto que se somete a terapia. En general, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

No se pretende que los intervalos de las dosis eficaces proporcionadas en el presente documento sean limitantes y representan intervalos de dosis preferidos. Sin embargo, la dosis más preferida se adaptará al sujeto individual, como entiende y puede determinar un experto en las materias pertinentes (véase, por ejemplo, Berkow *et al.*, eds., The Merck Manual, 19ª edición, Merck and Co., Rahway, N. J., 2011; Brunton *et al.* eds., Goodman y Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª edición, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3ª edición, ADIS Press, LTD., Williams y Wilkins, Baltimore, MD. (1987); Ebad, Pharmacology, Little, Brown y Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, edición actual, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton y

Lange, Norwalk, CT (1992)).

5 La dosis total requerida para cada tratamiento se puede administrar en múltiples dosis o en una única dosis a lo largo del día, si se desea. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, por debajo de la dosis óptima del compuesto. A continuación, se aumenta la dosis en aumentos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. El compuesto o la composición farmacéutica para diagnóstico se puede administrar solo o junto con otros productos de diagnóstico y/o farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Los receptores de la administración de los compuestos y/o las composiciones de la invención pueden ser cualquier animal vertebrado, tal como mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferidos son mamíferos del orden de los primates (que incluye seres humanos, simios y monos), artiodáctilos (que incluye caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), roedores (que incluye ratones, ratas y hámsteres), lagomorfos (incluidos conejos) y carnívoros (incluidos perros y gatos). Entre las aves, los receptores preferidos son pavos, pollos y otros miembros del mismo orden. Los receptores más preferidos son los seres humanos.

15 Para aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica según la invención al área objetivo, por ejemplo, superficies cutáneas y membranas mucosas, que son adyacentes a las neuronas periféricas que se van a tratar. Esta cantidad variará generalmente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área a tratar, de si el uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, de la gravedad de los síntomas y de la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferida es una pomada, en donde se usan aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de principio activo por cc. de base de la pomada. La composición farmacéutica se puede formular en forma de composiciones transdérmicas o dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, un soporte, depósito del compuesto activo, una membrana de control, revestimiento y adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una administración pulsátil continua o según demanda de los compuestos de la presente invención, según se desee.

30 Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de Estados Unidos n.º 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma *et al.*, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997).

35 Las composiciones de la invención también se pueden administrar mediante sistemas de administración intranasal para tratamientos médicos locales, sistémicos y nasal-cerebral. La tecnología de dispersión controlada de partículas (CPD)[™], los botes tradicionales de pulverización nasal, los inhaladores o nebulizadores son conocidos por los expertos en la materia para proporcionar un suministro local y sistémico eficaz de los fármacos dirigiéndose a la región olfativa y los senos paranasales.

40 Un dispositivo intravaginal de administración de fármacos puede ser adecuado para la administración a un ser humano o animal de sexo femenino. El dispositivo puede estar compuesto por el principio farmacéutico activo en una matriz de polímero, rodeado por una cubierta y capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden sustancialmente cero diariamente, similar a los dispositivos usados para aplicar testosterona como se describe en la solicitud de patente publicada PCT n.º WO 98/50016.

45 Los métodos actuales para administración ocular incluyen la administración tópica (gotas oculares), inyecciones subconjuntivales, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos e iontoforesis (usa una pequeña corriente eléctrica para transportar los fármacos ionizados dentro y a través de los tejidos corporales). Los expertos habituales en la materia podrían combinar los excipientes más adecuados con el compuesto para una administración intraocular segura y eficaz.

50 La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Los expertos en la materia también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (por ejemplo, oral, intravenoso, inhalación, subcutánea, rectal, etc.), las formas farmacéuticas, los excipientes farmacéuticamente adecuados y otras materias relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto que lo necesita.

COMBITERAPIA

60 Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) puede combinarse de forma útil con uno o más agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente, secuencial o separada, junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo:

- 65 • analgésicos opiáceos, por ejemplo, morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfan, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona,

- nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- analgésicos no opiáceos, por ejemplo, paracetamol, salicilatos (por ejemplo, aspirina);
 - fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, celecoxib, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno,
 - 5 indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprocina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalacina, sulindaco, tolmetina y zomepiraco;
 - anticonvulsivos, por ejemplo, carbamacepina, oxcarbacepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;
 - 10 • antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;
 - inhibidores selectivos de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib y lumiracoxib;
 - alfa-adrenérgicos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo y 4-
 - 15 amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metansulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
 - sedantes barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;
 - antagonista de taquicinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α R,9R)-7-[3,5-
 - 20 bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-
 - diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-
 - dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-
 - metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
 - analgésicos con alquitrán mineral, en particular, paracetamol;
 - inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo, paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito
 - 25 desmetilado de fluoxetina), desmetilsertralina metabolito, 3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito del
 - citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina,
 - dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
 - inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), por ejemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina,
 - oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito del bupropión, hidroxibupropión,
 - 30 nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), en especial un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como
 - reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y venlafaxina duloxetina neurolépticos sedantes/ansiolíticos;
 - inhibidores duales de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de
 - venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de la clomipramina, desmetilclomipramina,
 - duloxetina, milnaciprán e imipramina;
 - 35 • inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepecilo;
 - antagonistas de 5-HT₃ tales como ondansetrón;
 - antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR);
 - anestésico local tal como mexiletina y lidocaína;
 - corticoesteroide tal como dexametasona;
 - 40 • antiarrítmicos, por ejemplo, mexiletina y fenitoína;
 - antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina,
 - temiverina e ipratropio;
 - cannabinoides;
 - agonistas del receptor valinoide (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonistas (por ejemplo, capsazepina);
 - 45 • sedantes, por ejemplo, glutetimida, meprobamato, metacualona y dicloralfenazona;
 - ansiolíticos tales como benzodiazepinas,
 - antidepresivos tales como mirtazapina,
 - agentes tópicos (por ejemplo, lidocaína, capsicina y resiniferotoxina);
 - relajantes musculares tales como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina,
 - 50 metocarbamol y orfenadina;
 - antihistamínicos o antagonistas de H1;
 - antagonistas de los receptores de NMDA;
 - antagonistas/agonistas del receptor 5-HT;
 - inhibidores de PDEV;
 - 55 • Tramadol®;
 - analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
 - ligandos alfa-2-delta;
 - antagonistas de prostaglandina de subtipo E2;
 - antagonistas de leucotrieno B4;
 - 60 • inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y
 - antagonistas de 5-HT₃.

Como se utiliza en el presente documento "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto indique

65 claramente otra cosa, "combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto indique claramente otra cosa, "combinación"

puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique claramente otra cosa, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique claramente otra cosa, "combinación" pueden incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas farmacéuticas, las vías de administración y las composiciones farmacéuticas incluyen las descritas en el presente documento.

KITS DE PARTES

Los kits pueden contener una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). El kit también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para inhibir la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje, preferentemente Nav1.6, para el tratamiento de epilepsia, así como otras utilidades según se divulga en el presente documento. Preferentemente, un envase comercial contendrá una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, dicha dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para los expertos habituales en la materia que los compuestos que son sensibles a la luz y/o el aire pueden requerir un envasado y/o formulación especiales. Por ejemplo, se puede usar un envasado que sea opaco a la luz y/o que esté cerrado herméticamente frente al contacto con el aire ambiente y/o formularse con recubrimientos o excipientes adecuados.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

A continuación se ilustran métodos para fabricar compuestos de la presente invención (es decir, un compuesto que es: (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo).

También se entiende que un experto en la materia podría elaborar los compuestos de la invención mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la materia. Se entiende también que las transformaciones simples de grupos funcionales (véase, por ejemplo, Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición (Wiley, 1999) pueden realizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007)) o prepararse como se describe en el presente documento.

Los expertos en la materia también apreciarán que en el proceso descrito a continuación los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo (es decir, "grupos protectores de oxígeno") incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo y bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino (es decir, "grupos protectores de nitrógeno") incluyen *t*-butoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para el mercapto (es decir, "grupos protectores del azufre") incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo y tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquil, aril o arilalquil ésteres.

Los grupos protectores se pueden añadir o retirar de acuerdo con técnicas convencionales, que conoce un experto en la materia y se describen en el presente documento.

El uso de grupos protectores se describe con detalle en Greene, T. W. y P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la materia también apreciarán, aunque tales derivados protegidos de compuestos de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados se pueden describir como "profármacos".

Se pueden preparar enantiómeros o diastereómeros específicos utilizando el material de partida quiral apropiado. Como alternativa, las mezclas diastereoisoméricas o racémicas pueden resolverse en sus respectivos enantiómeros. Métodos para la resolución de mezclas diastereoisoméricas o mezclas racémicas de los compuestos descritos en el presente documento, o intermedios preparados en el presente documento, se conocen bien en la técnica (por ejemplo, E. L. Eliel y S. H. Wilen, en *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 7, y referencias citadas en ese documento). Los procesos adecuados tales como cristalización (por ejemplo, cristalización preferente, cristalización preferente en presencia de aditivos), transformación asimétrica de racematos, separación química (por ejemplo, formación y separación de diastereómeros tales como mezclas diastereoméricas de sales o el uso de otros agentes de resolución; separación mediante complejos y compuestos de inclusión), resolución

cinética (por ejemplo, con catalizador de tartrato de titanio), resolución enzimática (por ejemplo, mediada por lipasa) y separación cromatográfica (por ejemplo, HPLC con fase estacionaria quiral y/o con tecnología de lecho móvil simulado o cromatografía de fluidos supercríticos y técnicas relacionadas) son algunos de los ejemplos que se pueden aplicar (véase, por ejemplo, T. J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

5

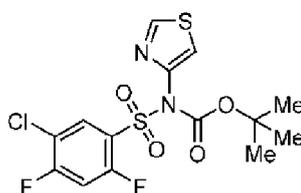
EJEMPLO 101

Síntesis de formiato de (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida



10

Etapa 1a. Preparación de ((5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo



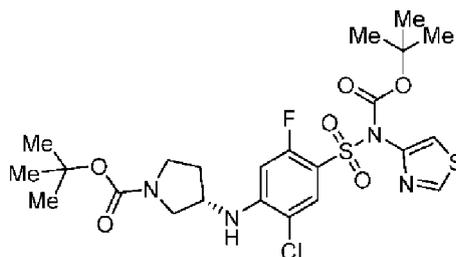
15

A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (160,0 g, 799,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1500 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidro, 1120 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se calentó a 5°C , se agitó durante 30 minutos y se enfrió a -78°C . A continuación, a ello se añadió, gota a gota, una solución de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenesulfonyl (355,3 g, 1440 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. A continuación se añadió cloruro amónico saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×1000 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3×1000 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La concentración al vacío del filtrado y el triturado del residuo con metanol (500 ml) proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (220,0 g, 67 % de rendimiento): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,06-7,94 (m, 2H), 1,28 (s, 9H); MS (ES+) m/z 310,8 (M - 99), 312,8 (M - 99).

20

25

Etapa 1b. Preparación de (S)-3-((4-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30

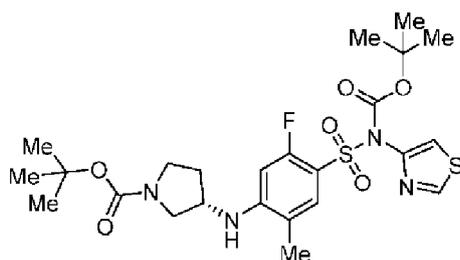
A una solución de ((5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (7,49 g, 18,3 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (37 ml) se añadió trietilamina (3,1 ml, 21,9 mmol) seguida de (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,08 g, 21,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con agua (150 ml). El sólido resultante se filtró y se enjuagó con agua (300 ml) para dar el compuesto del título como un sólido de color canela, que se utilizó sin más purificación (rendimiento no determinado). Se obtuvo una muestra analíticamente pura mediante purificación por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente del 20 al 80 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,43-3,28 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 577,3 (M + 1), 579,3 (M + 1).

35

40

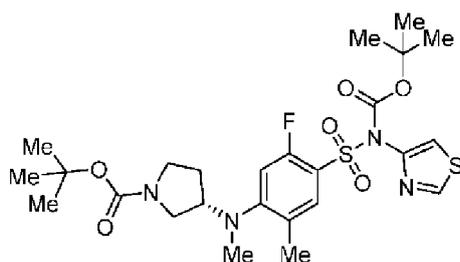
Etapa 2. Preparación de (S)-3-((4-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45



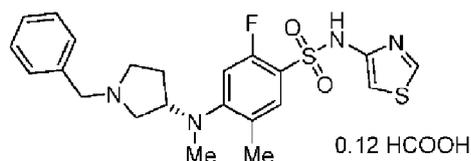
A una mezcla de (S)-3-((4-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-2-cloro-5-fluorofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 13,2 mmol) en 1,4-dioxano (132 ml) se añadió ácido metilborónico (7,89 g, 131,6 mmol), acetato de paladio (0,44 g, 2,0 mmol), fosfato potásico (14,00 g, 65,8 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (1,45 g, 4,0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó haciendo pasar una corriente de argón seco durante 15 minutos y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo (300 ml) y el filtrado combinado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente del 15 al 65 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5,1 g, 70 % de rendimiento): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,41-3,24 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); MS(ES⁺) *m/z* 557,3 (M + 1).

Etapa 3. Preparación de (S)-3-((4-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-5-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de (S)-3-((4-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 9,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (18 ml) se añadió yoduro de metilo (1,1 ml, 18,2 mmol) seguido de hidruro de sodio (0,55 g de una dispersión del 60 % en aceite mineral, 13,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por HPLC mostró una conversión incompleta, y se añadió más yoduro de metilo (1,0 ml, 16,1 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,50 g de una dispersión del 60 % en aceite mineral, 12,5 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo cloruro amónico saturado y se extrajo con diclorometano (3 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de cloruro de litio al 5 % (2 × 75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente del 5 al 45 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color NARANJA (4,1 g, 80 % de rendimiento): MS (ES⁺) *m/z* 571,3 (M + 1).

Etapa 4. Preparación de formiato de (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida.



Una solución de (S)-3-((4-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(tiazol-4-il)sulfamoil)-5-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,12 g, 8,8 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (6,8 ml, 87,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La concentración al vacío proporcionó un sólido marrón, que se suspendió en *N,N*-dimetilformamida (18 ml). Una alícuota de 11 ml de esta solución se trató con benzaldehído (1,1 g, 10,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (3,32 g, 15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se inactivó mediante la adición de cloruro de litio acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (3 × 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo

mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía ácido fórmico al 0,5 %, proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,54 g, 14 % de rendimiento): RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,17 (s, 0.12H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), NH y COOH no observados; RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,44 (d, $J = 252,6$ Hz), 157,8 (d, $J = 8,4$ Hz), 153,5, 147,9, 135,5, 132,5 (d, $J = 4,6$ Hz), 129,8, 129,0, 128,5, 127,5 (d, $J = 3,0$ Hz), 120,2 (d, $J = 14,2$ Hz), 108,8 (d, $J = 22,0$ Hz), 103,0, 60,2, 58,9, 55,7, 53,0, 36,6, 27,6, 18,6; MS (ES+) m/z 461,2 (M + 1).

10 Ensayos biológicos

Se conocen diversas técnicas en la materia para probar la actividad de los compuestos de la invención o determinar su solubilidad en excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos. Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender de forma más completa, se exponen los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo electrofisiológico (ensayo *in vitro*)

La electrofisiología de pinzamiento zonal de voltaje permite medir y cuantificar directamente el bloqueo de los canales de sodio activados por el voltaje (Nav), y determinar la dependencia temporal y de voltaje del bloqueo, que se ha interpretado como una unión diferencial a los estados de reposo, abierto e inactivado del canal de sodio (Hille, B., *Journal of General Physiology* (1977), 69: 497-515).

Los siguientes estudios de electrofisiología de pinzamiento zonal de voltaje se realizaron en compuestos representativos utilizando células de riñón embrionario humano (HEK), transfectadas permanentemente con un vector de expresión que contenía el ADNc de longitud completa que codifica la subunidad α del canal de sodio humano deseada, cultivado en medios de cultivo que contienen 10 % de FBS, 1 % PSG y 0,5 mg/ml de G418 a 37 °C con 5 % de CO_2 . Las células HEK utilizadas para los registros de electrofisiología (EF) tuvieron un número de pases inferior a 40 en todos los estudios y se utilizaron en un plazo de tres días desde el momento de la siembra. Se expresaron de manera estable en células HEK-293 ADNc de $\text{Nav}1.1$, $\text{Nav}1.5$ y $\text{Nav}1.6$ (NM_001165964 (SCN1A), NM_000335 (SCN5A) y NM_014191 (SCN8A), respectivamente).

Las corrientes de sodio se midieron mediante la técnica de fijación de voltaje en la configuración de célula completa utilizando un pinzamiento de voltaje automatizado PatchXpress o manualmente utilizando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments) o Modelo 2400 (A-M systems). El protocolo de fijación de voltaje manual fue el siguiente: las micropipetas de vidrio de borosilicato se pulieron al fuego hasta obtener un diámetro de punta que ofreciera una resistencia de 2-4 Mohm en las soluciones de trabajo. La pipeta se llenó con una solución que comprendía: NaCl 5 mM, CsCl 10 mM, CsF 120 mM, CaCl_2 0,1 mM, MgCl_2 2 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM; y se ajustó a pH 7,2 con CsOH. La solución externa tenía la siguiente composición: NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM; y se ajustó a un pH de 7,4 con NaOH. En algunos estudios, el sodio externo se redujo mediante sustitución equimolar con colina. La osmolaridad en las soluciones interna de LCR y externa de NaCl se ajustó a 300 mOsm/kg y 310 mOsm/kg con glucosa, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente en una cámara de baño con un volumen de 150 μl . Las corrientes de sodio de control se midieron en DMSO al 0,5 %. Los controles y los compuestos representativos se aplicaron a la cámara de grabación a través de un sistema de perfusión de baño con válvula de 4 u 8 pellizcos fabricado por ALA Scientific Instruments.

Las corrientes se registraron a una frecuencia de muestreo de 40 kHz, se filtraron a 5 Hz y se almacenaron utilizando una interfaz analógica/digital Digidata-1322A con el *software* pClamp (Axon Instruments). Se aplicó una compensación de resistencia en serie (60-80 %). Las células se rechazaron si las corrientes mostraban un control de voltaje inadecuado (a juzgar por la relación IV durante la activación gradual). Todos los datos estadísticos de este estudio se dan como media \pm DT.

El potencial de membrana se mantuvo a un voltaje en el que se completa la inactivación del canal. El voltaje se reduce después a un voltaje muy negativo ($V_{\text{retención}} = 150$ mV) durante 20 ms y luego se aplica un pulso de prueba para cuantificar el bloque de compuesto. La breve repolarización de 20 ms fue suficiente para que los canales libres de compuestos se recuperaran completamente de la rápida inactivación, pero los canales unidos al compuesto se recuperaron más lentamente, de modo que podría ocurrir una recuperación insignificante durante este intervalo. El porcentaje de disminución de la corriente de sodio después del lavado del compuesto se tomó como el porcentaje de bloqueo de los canales de sodio.

Formiato de (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 101), cuando se probó en este ensayo, demostraron las Cl_{50} como se exponen a continuación en la Tabla 1.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de entrada de sodio (ensayo *in vitro*)

5 Este ensayo de entrada de sodio emplea el uso del colorante ANG2, permeable a las células y sensible al sodio, para cuantificar la entrada de iones de sodio a través de canales de sodio que se mantienen en estado abierto mediante el uso de moduladores de canales de sodio. Este ensayo de entrada de sodio de alto rendimiento permite realizar perfiles y caracterizaciones rápidas de bloqueadores de los canales de sodio.

10 En general, las células Trex HEK293 se transfectaron de forma estable con un vector de expresión inducible que contenía el ADNc de longitud completa que codifica la subunidad α del canal de sodio humano deseado y con un vector de expresión que contiene ADNc de longitud completa que codifica la subunidad β 1. Se indujeron estirpes celulares que expresaban canales de sodio con tetraciclina (1 μ g/ml) y se sembraron en placas recubiertas con PDL de 384 pocillos a una densidad de 25.000-30.000 células/pocillo en medio de cultivo (DMEM, que contiene el 10 % de FBS y 1 % de L-glutamina). Después de la incubación durante la noche (37 °C, 5 % de CO₂), se eliminó el medio de cultivo y las células se cargaron con colorante ANG2 5 μ M durante 1-1,5 h en Tampón 1 (NMDG 155 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, ajustado con Tris a pH 7,4). Se eliminó el colorante de acceso y las células se incubaron con los compuestos de prueba durante 1 h en tampón 1 que contenía modulador(es) del canal de sodio a temperatura ambiente. Se utilizó Hamamatsu FDSS μ Cell para realizar una adición 1:1 de tampón de exposición de Na/K (NaCl 140 mM, HEPES 20 mM, CaCl₂ 1 mM, KCl 15 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, ajustado con Tris a pH 7,4) y leer simultáneamente las placas a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión establecida a 558 nm. Se calculó el porcentaje de inhibición de la entrada de iones de sodio para cada compuesto de prueba en cada concentración de prueba para determinar los valores de Cl₅₀.

25 Formiato de (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida (Ejemplo 101), cuando se probó en este modelo, demostraron tener afinidades por el estado inactivado de Nav1.6, Nav1.5 y Nav1.1 como se establece a continuación en la Tabla 1.

30 "Flujo" se refiere al ensayo de entrada de sodio y "EF" se refiere al ensayo electrofisiológico. Los valores de Cl₅₀ indicados son valores de media aritmética.

TABLA 1: Inhibición de Nav1.6, Nav1.5 y Nav1.1

Ej. n.º	Entrada Cl ₅₀ (μ M) de Nav1.6	Entrada Cl ₅₀ (μ M) de Nav1.5	Entrada Cl ₅₀ (μ M) de Nav1.1	EF Cl ₅₀ (μ M) de Nav1.6	EF Cl ₅₀ (μ M) de Nav1.5	EF Cl ₅₀ (μ M) de Nav1.1
101	0,272	24,339	15,599	0,054	>30	31,664

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

35 Ensayos de convulsiones por estimulación eléctrica

Se han utilizado muchas pruebas de estimulación eléctrica para identificar compuestos con actividad anticonvulsiva, es decir, que elevan el umbral de convulsiones. Dos ejemplos de ensayos de convulsiones por estimulación eléctrica que se utilizan con frecuencia en el campo son el ensayo de convulsiones psicomotoras de 6 Hz (6 Hz) y ensayo de convulsiones por electrochoque máximo (MES). El ensayo de 6 Hz se considera un modelo de convulsiones parciales observadas en seres humanos (Löscher, W. y Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988), Vol. 2, pág. 145-81; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Res.* (2001), Vol. 47, págs. 217-27). El ensayo de MES es un modelo para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, y proporciona una indicación de la capacidad de un compuesto para prevenir la propagación de las convulsiones cuando todos los circuitos neuronales del cerebro están activos al máximo. Estas convulsiones son altamente reproducibles y electrofisiológicamente coincidentes con las convulsiones humanas (Toman *et al.*, 1946; Piredda *et al.*, 1984; White *et al.*, 1995). Los experimentos se pueden realizar con animales sanos o con animales propensos a convulsiones que han sido modificados genéticamente para modelar síndromes genéticos de epilepsia (Piredda, S. G. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1985), Vol. 232, págs. 741-5; Toman, J.E. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (1946), Vol. 9, págs. 231-9; y White, H.S. *et al.*, *Ital. J. Neurol. Sci.* (1995), vol. 16 (1-2), págs. 73-7).

50 Para facilitar la prueba, los ratones pueden tratarse previamente con el compuesto de prueba o con el vehículo apropiado antes de la aplicación del electrochoque. Cada grupo de tratamiento (n = 4-8 ratones/grupo) se examina para determinar los efectos anticonvulsivos en diferentes momentos después de la administración del compuesto y el vehículo. Primero se anestesian los ojos de los ratones con una aplicación tópica de Alcaine (clorhidrato de proparacaína) al 0,5 %, una gota en cada ojo 30 minutos antes de la estimulación. Luego se inducen convulsiones colocando electrodos en los ojos que administran una corriente transcorneal.

La prueba de convulsiones psicomotoras de 6 Hz:

60 Después del pretratamiento, se expone cada ratón a la estimulación de baja frecuencia (6 Hz, 0,3 ms de ancho de pulso) durante 3 segundos administrada a través de electrodos corneales a varias intensidades (12-44 mA). Los animales se sujetan manualmente y se liberan inmediatamente después de la estimulación y se observa la presencia

- o ausencia de actividad convulsiva. Normalmente, la estimulación de 6 Hz provoca una convulsión caracterizada por una fase clónica mínima que va seguida de comportamientos estereotipados y automatistas, incluyendo fasciculaciones de las vibrisas, y cola de Straub o por una convulsión tónico clónica generalizada. Se controla la presencia, el tipo y la latencia de las convulsiones (en segundos) tras la aplicación de la corriente. Los animales que no presentan una convulsión clónica o tónico-clónica generalizada se consideran "protegidos". Todos los animales se sacrifican al final del ensayo. Se extraen muestras de plasma y cerebro.

Prueba de electrochoque máximo (MES):

- 10 Después del pretratamiento, se expone cada ratón a una corriente alterna (60 Hz, 0,4-0,6 ms de ancho de pulso) durante 0,2-0,5 segundos administrada a través de electrodos corneales a intensidades (44-55 mA).

- 15 Normalmente, a estimulación MES provoca una convulsión tónica generalizada que puede ir seguida de una convulsión clónica, comportamientos automatistas y cola de Straub. Se controla la presencia, el tipo y la latencia de las convulsiones (en segundos) tras la aplicación de la corriente. Un animal se considera "protegido" de las convulsiones inducidas por MES tras la eliminación del componente extensor tónico de las patas traseras de la convulsión. Después de la convulsión, se espera que los ratones reanuden su comportamiento exploratorio normal en 1 a 4 minutos. La latencia hasta la convulsión se registra con un límite de 1 minuto tras lo que se sacrifica a todos los animales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

5 (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida;
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

10 un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
un compuesto que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 3. Un compuesto que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,
para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o una afección asociadas a la actividad de Nav1.6 en un mamífero en donde la enfermedad o la afección son epilepsia y/o trastorno convulsivo epiléptico.

20 4. El compuesto, la sal o el solvato para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:
la epilepsia o el trastorno de crisis epiléptica se seleccionan entre epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno de CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil precoz, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con crisis febriles +, síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística.

30 5. El compuesto, la sal o el solvato para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en donde:
la epilepsia o el trastorno de crisis epiléptica se seleccionan entre síndrome de Dravet, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia generalizada con crisis febriles + y encefalopatía epiléptica infantil precoz.

35 6. El compuesto, la sal o el solvato para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde:
el mamífero es un ser humano.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

40 (S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

45 el compuesto es un compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde:

50 el compuesto es un compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7 que es:

(S)-4-((1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2-fluoro-5-metil-N-(tiazol-4-il)benzenosulfonamida.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 2 u 8, en donde:

55 el compuesto es un compuesto de la reivindicación 10.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 o 9, en donde:
el compuesto es un compuesto de la reivindicación 10.