

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 440**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 311/22** (2006.01)

**C07D 311/24** (2006.01)

**C07D 311/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014** **E 16169414 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 3078372**

54 Título: **Agente terapéutico para enfermedades basado en el efecto inhibidor del factor inhibidor de la migración de macrófagos**

30 Prioridad:

**18.07.2013 JP 2013149690**

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

**16.11.2017**

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-5, 3-chome, Nishishinjuku  
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, KEIICHI y  
MORIMOTO, KIMIKO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 642 440 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

**Agente terapéutico para enfermedades basado en el efecto inhibitor del factor inhibitor de la migración de macrófagos**

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de uso de un derivado de benzopirano que tiene actividad inhibitora del factor inhibitor de la migración de macrófagos (denominado en lo sucesivo como MIF) o una sal del mismo para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso tal como el dolor neuropático. Adicionalmente se refiere a una composición farmacéutica que contiene un derivado de benzopirano o una sal del mismo para un tratamiento terapéutico de una enfermedad del sistema nervioso central.

**Técnica anterior**

El dolor neuropático (en lo sucesivo denominado NP) es una clase de enfermedades de dolor crónico causadas por un trastorno nervioso periférico y/o nervioso central y trastorno funcional debido a cáncer o lesión física. Tal dolor ha perdido su trascendencia original de alerta de trastorno tisular pero no es más que un dolor. La calidad de vida (QOL) de un paciente se reduce notablemente debido a tal dolor.

El síntoma del NP es, además de dolor espontáneo continuo, principalmente alodinia en la que un estímulo táctil se percibe como un dolor drástico. Tal dolor es fuertemente resistente a fármacos antiinflamatorios no inflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo denominados AINES) tales como ibuprofeno, y es resistente también a morfina, esto es, un analgésico narcótico (Documento No Relacionado con Patentes 1).

La fisiología patológica y la causa del NP no se han demostrado completamente como resultado de investigación fundamental reciente:

- (1) El NP es inducido por un daño del nervio periférico y/o central.
- (2) Se liberan una variedad de citoquinas y quimioquinas desde células nerviosas dañadas.
- (3) Las citoquinas liberadas y similares causan una activación notable de la microglía conocida como una célula inmunocompetente para el sistema nervioso central.

El NP es tratado con fines de alivio del dolor, aumentando la capacidad funcional del paciente, y mejorando su actividad. Para estos fines, por ejemplo, se realizan la administración de un antidepresivo, un analgésico narcótico o similares, un tratamiento de bloqueo nervioso, y un tratamiento de acupuntura y moxibustión. Sin embargo, no se conoce ningún método terapéutico excelente basado en el mecanismo desarrollado de NP, y se desea un método terapéutico excelente para el NP.

El MIF es una citoquina secretada por los linfocitos activados y que tiene diversas actividades biológicas. Se sabe que presenta actividades para, por ejemplo, el sistema inmunológico, el sistema endocrino, y la proliferación y diferenciación de células. En particular, el MIF juega un papel importante en la inflamación sistémica y la respuesta inmunológica, y es un factor que pertenece también a una reacción de hipersensibilidad retardada para inhibir la migración aleatoria de macrófagos. Además, el MIF tiene actividad dopacromo tautomerasa (Documento No Relacionado con Patentes 3).

Por otro lado, se sabe que el MIF tiene homología con la glutatión S-transferasa, para mostrar desintoxicación, que va a ser secretada desde la adenohipófisis en el momento del choque endotóxico, que va a ser inducido por un bajo nivel de glucocorticoides, y para oponerse a su efecto inmunosupresor (Documento No Relacionado con Patentes 4). En otras palabras, el MIF inhibe la actividad de los glucocorticoides, suscita antagonismo sobre el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides endógenos o administrados terapéuticamente, y funciona también como una causa o un factor agravante de una enfermedad inflamatoria y un estado inflamatorio.

Además, el MIF es indispensable para la activación de las células T, se expresa en diversas células, y se expresa fuertemente en particular en el sistema nervioso.

En la relación entre el MIF y las enfermedades, por ejemplo, un inhibidor de MIF alivia un síntoma de alodinia de un modelo animal para NP. Por otra parte, se puede producir un modelo de ratón que muestra una reacción de sensibilidad a un estímulo agravado por el estrés mediante la inyección de MIF recombinante a un ratón normal (Documento No Relacionado con Patentes 5). Además, en un modelo animal para NP, específicamente, en un modelo para la alodinia inducida por la ligadura del nervio ciático, el MIF es altamente expresado en el asta dorsal ipsilateral de la médula espinal, y se activan moléculas de señalización en el lado aguas abajo del MIF (Documento No Relacionado con Patentes 6). Además, en un ratón con el gen de MIF desactivado, se elimina la alodinia inducida por la ligadura del nervio ciático (Documentos No de Patente 5 y 6). En consecuencia, se presume que el

MIF es indispensable para la expresión de los síntomas de la NP.

Un derivado de benzopirano exhibe un efecto antiartrítico (Documento de Patente 1), un efecto inhibidor de la producción de citoquinas inflamatorias, tales como interleuquina-1 $\beta$  e interleuquina-6, y un efecto inmunomodulador (Documentos No de Patente 12, 13 y 14), y se conoce que son útiles para un tratamiento de la artritis reumatoide y otras artritis y enfermedades autoinmunes (Documento de Patente 2). El documento WO2007/042035 describe el uso de N-[7-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopirano-3-il]formamida para reducir o eliminar el sofoco.

Sin embargo, no se conoce en absoluto que el derivado de benzopirano se una a MIF para inhibir sus actividades biológicas, como se mencionó anteriormente. No se conoce la eficacia del derivado de benzopirano para el NP

## Documentos de la técnica anterior

### Documentos de Patente

Documento de Patente 1: JP 02-049778 A

Documento de Patente 2: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 94/23714

Documento No Relacionado con Patentes

Documento No Relacionado con Patentes 1: Lancet, 1999, vol. 353, pág. 1959-1964

Documento No Relacionado con Patentes 2: N. Engl. J. Med., 2000, vol. 343, págs. 938-952

Documento No Relacionado con Patentes 3: Nat. Rev. Drug Discov., 2006, vol. 5, págs. 399-410

Documento No Relacionado con Patentes 4: Molecular Medicine, 1996, vol. 2, págs. 143-149

Documento No Relacionado con Patentes 5: Exp. Neurol., 2012, vol. 236, págs. 351-362

Documento No Relacionado con Patentes 6: Anesthesiology, 2011, vol. 114, págs. 643-659

Documento No Relacionado con Patentes 12: Chem. Pharm. Bull., 2000, vol. 48, págs. 131-139

Documento No Relacionado con Patentes 13: J. Pharamcobiodyn., 1992, vol. 15, págs. 649-655

Documento No Relacionado con Patentes 14: Int. J. Immunotherapy, 1993, vol. 9, págs. 69-78

## Compendio de la invención

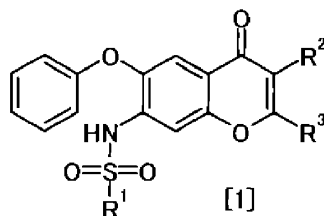
### Problema técnico

Se desea un producto médico útil para un tratamiento terapéutico del NP, y una composición farmacéutica para inhibir el MIF

### Solución al Problema

En estas circunstancias, los autores de la presente invención encontraron que un derivado de benzopirano representado por la siguiente fórmula general [1] o una de sus sales se une a MIF, exhibe un efecto inhibidor de MIF, y por lo tanto es útil para un tratamiento terapéutico del NP para el que es eficaz la inhibición de MIF, lo que da como resultado la realización de la presente invención.

[Fórmula 1]



en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno; y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo acilamino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

### Efectos ventajosos de la invención

Un derivado de benzopirano representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo exhibe un efecto inhibidor de MIF y es útil para un tratamiento terapéutico de enfermedades para las que es eficaz la inhibición de MIF, tal

como el NP.

### Descripción de las realizaciones

5 La presente invención se describirá a continuación en detalle.

Los términos utilizados en la presente memoria tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario.

10 Un átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo y un grupo hexilo.

15 Un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi.

20 Un grupo alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> significa un grupo alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo y un grupo pivaloilo.

Un grupo aroilo significa un grupo benzoilo o un grupo naftoilo.

25 Un grupo carbonilo heterocíclico significa un grupo nicotinoilo, un grupo tenoilo, un grupo pirrolizino carbonilo o un grupo furoilo.

30 Un grupo aminoacetilo ( $\alpha$ -sustituido) significa un grupo aminoacetilo ( $\alpha$ -sustituido) que deriva de un aminoácido (tal como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparragina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina) y que pueden tener un N-terminal protegido.

35 Un grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoilo, un grupo ftaloilo, un grupo alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aroilo, un grupo carbonilo heterocíclico o un grupo aminoacetilo ( $\alpha$ -sustituido).

Un grupo acilamino significa un grupo amino sustituido con un grupo acilo.

Un grupo arilo significa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo tetrahidronaftilo o similar.

40 El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>1</sup> puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El grupo amino o el grupo carbamoilo de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden estar sustituidos con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 El grupo acilamino de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno

El grupo arilo de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno.

50 Los derivados preferibles del derivado de benzopirano representado por la fórmula general [1] de la presente invención incluyen los compuestos descritos más abajo.

Se prefiere un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno; y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un grupo acilamino opcionalmente sustituido.

55 Específicamente, se prefieren N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida, N-(3-amino-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il)metanesulfonamida, N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]acetamida, N-(4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida, 7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-2-carboxamida, N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-2-il]acetamida, 7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-carboxamida, N-[7-[(etilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida, and N-(4-oxo-6-fenoxi-2-fenil-4H-1-benzopiran-7-il)metanesulfonamida, y es más preferida N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida.

El derivado de benzopirano de la fórmula general [1] utilizado en la presente invención se produce mediante la combinación de los métodos reconocidos públicamente, y se puede producir mediante, por ejemplo, un método descrito en el Documento de Patente 1.

5 Ejemplos de la sal del derivado de benzopirano de fórmula general [1] incluyen una sal con un metal alcalino tal como sodio o potasio; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; una sal de amonio; y una sal con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- $\beta$ -fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletildiamina.

10

Entre las sales antes mencionadas, se prefieren las sales farmacológicamente aceptables.

MIF tiene alta homología con una tautomerasa bacteriana, y cataliza una reacción de la dopacromo tautomerasa (Molecular Medicine, 1996, vol. 2, págs. 143-149). Por lo tanto, la actividad biológica de MIF se puede evaluar mediante el uso de una reacción con tautomerasa con un dopacromo como sustrato.

15

El derivado de benzopirano de la fórmula general [1] o la sal del mismo de la presente invención tiene un efecto para inhibir la actividad tautomerasa de MIF (a saber, un efecto inhibidor de MIF), y un fármaco que contiene el derivado de benzopirano de la fórmula general [1] o la sal del mismo es útil para un tratamiento terapéutico o preventivo de enfermedades para las cuales es eficaz la inhibición MIF.

20

Los ejemplos de la enfermedad para la cual es eficaz la inhibición de MIF incluyen NP. Los ejemplos de NP incluyen fibromialgia, dolor postherpético, neuropatía diabética, dolor posterior a lesión de la médula espinal, dolor postapopléjico, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbar para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, ciática, dolor pélvico, neuralgia trigeminal, dolor por osteoartritis para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, síndrome de dolor por desaferenciación, dolor debido a miositis, dolor debido a fascitis, y dolor debido a artritis seronegativa. Los ejemplos del síndrome de dolor por desaferenciación incluyen dolor talámico, dolor debido a EM, dolor posterior a lesión por avulsión, dolor de miembro fantasma, y síndrome de dolor postoperatorio. Los ejemplos del dolor debido a artritis seronegativa incluyen dolor debido a trastorno articular axial, dolor debido a espondilitis anquilosante, dolor debido a trastorno articular sacroilíaco, y dolor debido a espondilitis seronegativa.

25

30

Los ejemplos preferibles incluyen fibromialgia, dolor postherpético, neuropatía diabética, dolor lumbar para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, dolor por osteoartritis para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, dolor debido a miositis, dolor debido a fascitis, y dolor debido a artritis seronegativa y los ejemplos más preferibles incluyen dolor postherpético, neuropatía diabética, dolor lumbar para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, dolor por osteoartritis para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, dolor debido a miositis, dolor debido a fascitis, y dolor debido a artritis seronegativa.

35

El compuesto de la presente invención se puede formar en formulaciones farmacéuticas tales como una preparación oral (incluyendo un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo, un gránulo fino, una píldora, una suspensión, una emulsión, un líquido y un jarabe), un inyectable y una gota ocular mezclando con diversos aditivos farmacéuticos tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un inhibidor de la disgregación, un agente antiapelmazante, un lubricante, un excipiente, un disolvente, un expansor, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente solubilizante, un emulsionante, un agente de suspensión, un espesante, un agente de recubrimiento, un promotor de absorción, un promotor de la gelificación, un acelerador de la coagulación, un estabilizador de luz, un conservante, un agente desecante, un estabilizador de la emulsión, un estabilizador de la suspensión, un estabilizador de la dispersión, un inhibidor de la coloración, un absorbente de oxígeno, un antioxidante, un agente de enmascaramiento del sabor, un agente de enmascaramiento del olor, un agente colorante, un agente espumante, un agente antiespumante, un agente calmante, un agente antiestático, un diluyente, un tampón de pH, y un agente de ajuste del pH.

40

45

50

Las diferentes formulaciones descritas anteriormente se formulan por medio de métodos habituales.

55 Una formulación sólida oral tal como un comprimido, un polvo y un gránulo se puede formular mediante un método habitual utilizando un aditivo farmacéutico de, por ejemplo, un excipiente tal como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón de maíz y ácido algínico; un aglutinante tal como un jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, alginato de sodio, goma arábica, hidroxipropil metil celulosa e hidroxipropil celulosa; un disgregante tal como almidón seco, ácido algínico, agar en polvo, almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, sal de potasio de carboximetilcelulosa y glicolato de almidón sódico; un inhibidor de la disgregación tal como alcohol estearílico, ácido esteárico, manteca de cacao y aceite hidrogenado; un agente antiaglomerante, tal como silicato de aluminio,

60

5 hidrogenofosfato de calcio, óxido de magnesio, talco y anhídrido silícico; un lubricante tal como cera de carnauba, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de magnesio, un aceite hidrogenado, un derivado de aceite vegetal hidrogenado, aceite de sésamo, cera de abejas blanca, óxido de titanio, gel seco de hidróxido de aluminio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, hidrogenofosfato de calcio, laurilsulfato de sodio y polietilenglicol; un promotor de la absorción tal como una sal cuaternaria de amonio, lauril sulfato de sodio, urea y una enzima; y un vehículo tal como almidón, lactosa, caolín, bentonita, anhídrido silícico, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio y ácido silícico coloidal.

10 El comprimido se puede formar, en caso necesario, en un comprimido recubierto general, tal como un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido recubierto con gelatina, un comprimido con recubrimiento gástrico soluble, un comprimido con recubrimiento entérico y un comprimido recubierto con película soluble en agua.

15 La cápsula se prepara cargando una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda y similares con cualquiera de los diversos aditivos farmacéuticos anteriormente mencionados.

20 Alternativamente, se pueden utilizar para la preparación un aditivo farmacéutico tal como un disolvente, un expansor, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente solubilizante, un emulsionante, un agente de suspensión y un agente espesante por medio de un método habitual para obtener una suspensión acuosa u oleosa, una solución, un jarabe y un elixir.

25 La inyección se puede preparar mediante un método habitual utilizando un aditivo farmacéutico de, por ejemplo, un diluyente tal como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido láctico, lactato de sodio, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio; un tampon de pH y un agente de ajuste del pH, tal como citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio; un estabilizador de la emulsión, un estabilizador de la suspensión y un estabilizador de dispersión tal como piro-sulfito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido tioglicólico y ácido tioláctico; un agente de ajuste de la tonicidad tal como sal común, glucosa, manitol y glicerina; un agente solubilizante tal como carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, uretano, etanolamina y glicerina; un agente calmante tal como gluconato de calcio, clorobutanol, glucosa y alcohol bencílico; y un anestésico local.

30 Las gotas oftálmicas se pueden preparar mediante un método habitual mezclando adecuadamente con un conservante tal como clorobutanol, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, alcohol fenílico, paraoxibenzoato de metilo y cloruro de bencetonio; un tampón de pH y un ajustador de pH, tales como bórax, ácido bórico y dihidrogenofosfato de potasio; un espesante tal como metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa sódica y sulfato de condroitina; un agente solubilizante tal como polisorbato 80 y aceite de ricino endurecido con polioxietileno 60; un estabilizador de la emulsión, un estabilizador de la suspensión y un estabilizador de dispersión tal como edetato de sodio y e hidrogenosulfito de sodio; y un agente de ajuste de la tonicidad tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerina.

35 Un método de administración de la formulación no está especialmente limitado, y se determina apropiadamente de acuerdo con la forma de la formulación, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, y el grado de los síntomas del paciente.

40 Una dosis de un ingrediente activo de la presente formulación se selecciona apropiadamente de acuerdo con el uso, la edad y el sexo del paciente, la forma de la enfermedad y las otras condiciones, y en general, se puede administrar a una dosis de 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 10 a 200 mg por día de una vez o de forma dividida varias veces al día para un adulto.

## 50 Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con referencia a ejemplos de ensayo, y se observa que la presente invención no se limita a estos ejemplos.

55 Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos de ensayo respectivos tienen los siguientes significados.

MES: ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico

DMF: N,N-dimetilformamida

EDC: hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida


60 EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

NHS: N-hidroxisuccinimida

TBST: Solución salina tamponada con Tris que contiene Tween 20

Los siguientes compuestos se utilizan como sustancias de ensayo.

[Tabla 1]

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Compuesto A	CH <sub>3</sub>	NHCHO	H
compuesto B	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
Compuesto C	CH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	H
Compuesto D	CH <sub>3</sub>	H	H
Compuesto E	CH <sub>3</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
Compuesto F	CH <sub>3</sub>	H	NHCOCH <sub>3</sub>
Compuesto G	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	H
Compuesto H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	NHCHO	H
Compuesto I	CH <sub>3</sub>	H	

Ejemplo de Ensayo 1 (Confirmación de la unión del Compuesto A y MIF)

5 Como sustancia de ensayo, se utilizó el Compuesto A (N-[7-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida).

10 (1) Preparación del producto lisado celular

Se cultivaron células THP-1 durante aproximadamente 6 horas en PRMI 1640 que contenía 1% de suero bovino fetal y 50 µmoles/L de 2-mercaptoetanol. A continuación, se añadió lipopolisacárido (E. coli 0127:B8, Sigma Aldrich) a la placa de cultivo a una concentración final de 1 µg/ml, y las células se cultivaron durante aproximadamente 30 minutos. Las células se recogieron y se lavaron con solución salina tamponada con fosfato, y se mezclaron con un volumen de aproximadamente 2 veces de tampón de lisis celular (20 mmoles/L de Tris, 150 mmoles/L de cloruro de sodio, 1 mmol/L de cloruro de magnesio, NP-40 al 0,1%, 1 mmol/L de ditiotreitól, Triton X-100 al 0,1%, pH 7,4). La mezcla resultante se colocó en hielo con agitación ocasional durante aproximadamente 30 minutos, y se centrifugó (20.000 x g, 4°C, 8 minutos). El sobrenadante separado y obtenido se utilizó como producto lisado celular. La concentración de proteína del producto lisado celular se midió con reactivo de análisis de proteína BCA (Thermo Fisher Scientific K.K.) de acuerdo con su manual.

20 (2) Síntesis de 4-amino-N-[7-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]butanamida

25 A una solución de 500 mg de N-(3-amino 4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida en 5,0 mL de DMF, se le añadieron 293 mg de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico y 304 mg de EDC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida de este modo, se le añadieron 111 mg de EDC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico al 10% a la mezcla de reacción resultante, el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se filtró un sólido. Al sólido obtenido de este modo, se le añadieron 30 DMF, acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el sólido se filtró para obtener 397 mg de [4-[[7-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]amino]-4-oxobutil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se suspendieron 300 mg del [4-[[7-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]amino]-4-oxo-30 butil]carbamato de terc-butilo obtenido de este modo en 3,0 mL de cloruro de metileno, se añadieron 0,60 mL de ácido trifluoroacético enfriando con hielo, el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido de este modo, se le

añadieron 3 mL de acetato de etilo y 0,25 mL de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo de 4 moles/L, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo obtenido de este modo, se le añadieron 5,0 mL de acetato de etilo y 0,50 mL de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo de 4 moles/L, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se filtró un sólido para obtener 232 mg de 4-amino-N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopirán-3-il]butanamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

### (3) Preparación de esferas

La inmovilización de hidrocloreto de 4-amino-N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopirán-3-il]butanamida en Dynabeads M-270 Carboxylic Acid (Life Technologies Corporation) se llevó a cabo por medio de un método general.

En pocas palabras, después de esterificación con NHS de los extremos COOH de aproximadamente 30 mg de las esferas (Dynabeads M-270 Carboxylic Acid, Life Technologies Corporation), se añadieron a esto 0,010 mL de DMF, 0,90 mL de una solución de 0,01 mol/L de hidrocloreto de 4-amino-N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopirán-3-il]butanamida/DMF, y 0,090 mL de una solución de 1 mol/L de N,N-diisopropiletilamina/DMF, y el resultante se sacudió a temperatura ambiente durante 70 minutos. Las esferas se lavaron con 0,5 mL de DMF dos veces y, a continuación, se añadieron 0,94 mL de DMF y 0,060 mL de 2-aminoetanol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Las esferas se lavaron con 0,5 mL de DMF dos veces, y después se lavaron con 1 mL de tampón de fosfato de 0,05 mol/L (pH 6) cuatro veces, y de este modo, se obtuvieron las esferas a las que se había unido el Compuesto A a través de un conector (referidas en lo sucesivo como esferas de compuestos). Además, las esferas obtenidas por medio de una reacción similar sin la adición de hidrocloreto de 4-amino-N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopirán-3-il]butanamida se utilizaron como esferas de control. Cada tipo de estas esferas se suspendió en 1 mL de tampón de fosfato de 0,05 moles/L (pH 6) para almacenarlas en un refrigerador hasta su uso. Inmediatamente antes de su uso, una parte de las esferas se separó y se lavó con tampón de lisis celular tres veces.

### (4) La reacción entre el extracto celular y las esferas

Se mezclaron minuciosamente 0,1 mL de producto lisado celular (2 mg/ml de proteína) y aproximadamente 0,9 mg de las esferas de compuestos o esferas de control durante la noche a 4°C. Los sobrenadantes se separaron de las esferas utilizando un imán, y se recogieron como la Fracción de flujo continuo. Además, las esferas se lavaron con tampón de lisis celular, y a continuación se hicieron reaccionar con 40 µL de tampón de lisis celular que contenía 0,5 mmol/L de Compuesto A a 4°C durante aproximadamente 8 horas con agitación vigorosa. Los sobrenadantes se separaron de las esferas utilizando un imán, y se recogieron como el Eluato de Compuesto A. Por otra parte, las esferas se enjuagaron ligeramente con tampón de lisis celular, se mezclaron con 15 µL de tampón de muestra SDS-PAGE (2ME+) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), que había sido diluido hasta 4 veces, y se calentaron a aproximadamente 95°C durante 5 minutos. Después de eso, los sobrenadantes separados de las esferas utilizando un imán se recogieron como la Fracción eluida con calor.

### (5) Detección de MIF mediante transferencia Western

Se llevó a cabo una transferencia Western por medio de un método general.

Tanto de una parte de la Fracción de flujo continuo como una parte del eluato de Compuesto A obtenido como se ha descrito anteriormente en el apartado (4) se mezclaron, respectivamente, con el tampón de muestra SDS-PAGE (2ME+), y se calentaron. Estas muestras tratadas con calor y la Fracción eluida con calor se sometieron a electroforesis en gel de SDS-PAGE (SuperSep Ace al 15%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 30 a 50 mA durante aproximadamente 80 minutos, y a continuación se transfirieron electroforéticamente a una membrana PVDF (Hybond-P, GE Healthcare Japan Corporation) a 100 mA durante aproximadamente 60 minutos. La membrana de la proteína transferida se sumergió y se agitó suavemente en una solución de TBST (Tris de 10 mmol/L, cloruro de sodio de 100 mmol/L, Tween-20 al 0,1%, pH 7,5) que contenía 5% de leche desnatada a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después de eso, la membrana se sumergió en una solución de TBST que contenía 1/50000 volúmenes de anticuerpos anti-MIF (Abcam Plc.) y 5% de leche desnatada, y se hizo reaccionar durante la noche a 4°C con agitación suave. Después de enjuagar ligeramente la membrana con la solución de TBST tres veces, la membrana resultante se sumergió en una solución de TBST que contenía un volumen 1/5000 de anticuerpo anti-IgG de cabra modificado con HRP (Santa Cruz Biotechnology Inc.) y 5% de leche desnatada, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Después de enjuagar ligeramente la membrana con una solución de TBST tres veces, el MIF se detectó utilizando ECL Prime Reagent (GE Healthcare Japan Corporation) de acuerdo con su manual.

La Fig. 1 muestra una fotografía de la membrana en la que se detectan mediante quimioluminiscencia los reaccionantes de unión a MIF y el anticuerpo.



Las fracciones sometidas a electroforesis en las respectivas calles del gel fueron las siguientes:

- Calle 1: Fracción de flujo continuo de las esferas de compuesto
- Calle 2: Eluato de Compuesto A de las esferas de compuesto
- Calle 3: Fracción eluida con calor de las esferas de compuesto
- Calle 4: MIF recombinante (Abcam Plc.)
- Calle 5: Fracción de flujo continuo de las esferas de control
- Calle 6: Eluato de Compuesto A de las esferas de control
- Calle 7: Fracción eluida con calor de las esferas de control

El eluato de Compuesto A de las esferas de compuesto contiene proteínas que tienen una capacidad de unión a las esferas de compuesto y se libera de las esferas de compuesto en presencia de una cantidad excesiva del Compuesto A. Se demostró que una banda detectada en el eluato de Compuesto A (es decir, Calle 2) era MIF debido a que se unía al anticuerpo anti-MIF y estaba en una posición correspondiente al mismo peso molecular que MIF recombinante.

En otras palabras, se reveló que MIF tenía capacidad de unión a las esferas de compuesto.

Por otra parte, tanto el eluato de Compuesto A de las esferas de control como la fracción eluida con calor de las esferas de control contienen proteínas que tienen capacidad de unión a las esferas de control. Puesto que no se detectó MIF en estas fracciones (es decir, calles 6 y 7), se demostró que MIF no tenía ninguna capacidad de unión a las esferas de control.

En consecuencia, se demostró que MIF se une específicamente al Compuesto A.

Ejemplo de ensayo 2 (Confirmación de inhibición de la actividad MIF)

Los compuestos A a I se utilizaron como sustancias de ensayo.

El efecto inhibitorio de las sustancias de ensayo de la actividad tautomerasa de MIF se evaluó remitiéndose a un método de Healy et al. (*Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2011, vol. 20, págs. 1516-1523).

En este método, se mide la reacción tautomérica del éster metílico de L-3,4-dihidroxifenilalanina (éster metílico de L-dopacromo, coloreado) a éster metílico de ácido 5,6-hidroxiindol-2-carboxílico (sin color) como un cambio en la absorbancia a 475 nm.

Como fuente de enzima, se utilizó MIF recombinante fabricada por Abcam Plc. o MIF producido y purificado remitiéndose a un método de Lubetsky et al. (*The Journal of Biological Chemistry*, 2002, vol. 277, págs. 24976-24982). A continuación se describe un método de purificación para MIF.

El vector pET15b (Merck) en el que se había insertado la secuencia del gen completo de MIF se transfectó a la cepa BL21 Star (DE3) de *E. coli* (Life Technologies Corporation). La *E. coli* se cultivó hasta que el medio de cultivo exhibió absorbancia (a 600 nm) de 0,5 a 0,8, se añadió a esto isopropil- $\beta$ -tiogalactopiranosido (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a una concentración final de 0,1 mmol/L, y se indujo la expresión de la proteína durante 4 horas. Las *E. coli* se resuspendieron en tampón (pH 7,5) que contenía 20 mmol/L de Tris (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 20 mmol/L de cloruro de sodio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 1 mmol/L de ditiotreitól (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el resultante se sometió a lisis mediante ultrasonidos y centrifugación a 15.000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante así obtenido se filtró utilizando un filtro de 0,20 micras, y se dejó pasar a través de columnas HiTrap Q HP e HiTrap SP HP (GE Healthcare Japan Corporation), para separar las fracciones de flujo continuo, cada una de 5 mL. Cada 10  $\mu$ l de las fracciones separadas se sometieron a electroforesis utilizando gel de poliacrilamida de 5 al 20% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y todas las proteínas se tiñeron con reactivo azul brillante de Coomassie (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Basándose en los resultados obtenidos de este modo, se seleccionó una fracción que contenía una gran cantidad de MIF y que contenía menos cantidad de otras proteínas como MIF purificado. La concentración de la proteína MIF se midió mediante el uso de reactivo de análisis de proteína BCA (Thermo Fisher Scientific K. K.).

El efecto inhibitorio de cada sustancia de ensayo de la actividad tautomerasa de MIF se midió de la siguiente manera.

Una concentración final de 10 a 50 nmoles/L de MIF y una concentración final de 30 mmoles/L de cada sustancia de ensayo o dimetilsulfóxido al 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como control se añadieron al tampón (pH 6,2) que contenía 50 mmoles/L Bis-Tris (Dojindo Laboratories) y 1 mmol/L de EDTA (Dojindo Laboratories), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 minutos para proporcionar una solución de reacción 1.

Por otro lado, se añadieron 1/20 de volumen/L de éster metílico de L-3,4-dihidroxifenilalanina 12 mmoles (Sigma

Aldrich) y 1/20 volumen de 24 mmoles/L de peryodato de sodio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al tampón que tenía la misma composición que la utilizada para la obtención de la solución de reacción 1, para proporcionar una solución de reacción 2.

5 A continuación, la solución de reacción 1 y la solución de reacción 2, se mezclaron, y se midió inmediatamente el cambio temporal de absorbancia a 475 nm de la mezcla obtenida.

Se obtuvo la diferencia de las absorbancias entre aproximadamente 1 minuto después del inicio de medición y aproximadamente 5 minutos después. Suponiendo que el cambio de absorbancia del control es 100%, se calculó la  
10 tasa de inhibición de la reacción de tautomerasa en presencia de cada sustancia de ensayo.

Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2, la tasa de inhibición de la reacción tautomerasa se muestra como sigue. "-"; menos de 50%, "+"; 50% o más y menos de 75%, "++"; 75% o más.

15 [Tabla 2]

Sustancia de ensayo	Tasa de Inhibición de la reacción de la tautomerasa
Compuesto A	+
compuesto B	+
Compuesto C	+
Compuesto D	+
Compuesto E	++
Compuesto F	++
Compuesto G	+
Compuesto H	++
Compuesto I	++

Todas las sustancias de ensayo inhiben la actividad tautomerasa de MIF.

Los resultados descritos anteriormente muestran que el compuesto de fórmula general [1] o la sal del mismo  
20 muestran el efecto inhibidor MIF y es útil como un inhibidor de MIF.

### Ejemplo de Ensayo 3 (Efecto del Compuesto A en rata modelo de lesión nerviosa de constricción crónica)

25 **[0083]** Este ensayo se realizó haciendo referencia a un método de Bennett et al. (Pain, 1988, vol. 33, pág. 87-107).

**[0084]** El compuesto A se utilizó como sustancia de ensayo y se utilizó celecoxib, uno de los AINE, como sustancia de referencia. El compuesto A se administró a una dosis de 30 mg/kg (grupo de Compuesto A). El celecoxib se administró a una dosis de 30 mg/kg (grupo de celecoxib). A un grupo de control, se le administró una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%, utilizada como vehículo.  
30

**[0085]** Se realizó una operación de constricción nerviosa en los nervios ciáticos izquierdos de ratas macho Sprague-Dawley (7 semanas de edad) bajo anestesia con Somnopentilo (fabricado por Kyoritsu Seiyaku Corporation, aproximadamente 52 mg/kg, administración intraperitoneal). En resumen, se diseccionó una región femoral izquierda de cada rata, el nervio ciático se separó de los tejidos circundantes y se apretó el nervio con una sutura de seda 4-0 (fabricada por Eticon Inc., seda quirúrgica) para que tuviera partes estrechas en cuatro posiciones a intervalos de aproximadamente 1 mm. La capa muscular y la piel se suturaron respectivamente, y la región de operación se desinfectó. El vehículo, la sustancia de ensayo o la sustancia de referencia se administraron oralmente una vez al día continuamente durante 14 días a partir del día 16° después de la operación.  
35

**[0086]** Desde el inicio de la administración, se evaluó la sensación de dolor (alodinia mecánica) de la almohadilla de la pata trasera izquierda mediante la prueba de von Frey. En pocas palabras, se presionaron verticalmente filamentos de von Frey, que tenían respectivamente diferentes flexibilidades (Estesiómetro Semmes-Weinstein Von Frey (fabricado por Danmic Global, LCC)) contra la almohadilla de la pata trasera izquierda sucesivamente en orden desde uno de elasticidad más ligera y la fuerza elástica del filamento contra el cual la rata mostró una respuesta de retirada se determinó como un valor de umbral de dolor.  
40  
45

**[0087]** La evaluación del sentido del dolor se expresó como un promedio de los valores umbral del dolor. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Grupo de Ensayo	Número de animales	Promedio de los umbrales de dolor (g)	
		Día 15 después de la operación	Día 30 después de la operación
Grupo de control	8	2,7	4,2
Grupo compuesto A	8	2,4	13,5
Grupo de Celecoxib	7	2,5	3,1

5 **[0088]** El valor umbral de dolor del grupo del Compuesto A aumentó a 13,5 g 14 días después del inicio de la administración (el 30° día después de la operación), y por lo tanto, el Compuesto A inhibió el síntoma de la alodinia mecánica en comparación con el del grupo de control.

**[0089]** Por otro lado, la administración de celecoxib (30 mg/kg), AINE, no suprimió el síntoma de alodinia mecánica.

10 **[0090]** Los resultados descritos anteriormente revelan que el Compuesto A suprime el síntoma de la alodinia mecánica por medio de un mecanismo diferente del de los AINE.

**Breve descripción del dibujo**

15 **[0091]** [Fig. 1] La Fig. 1 es una fotografía de una membrana en la que los reaccionantes resultantes de la unión entre MIF y el anticuerpo son detectados mediante quimioluminiscencia.

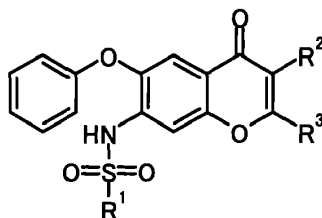
**Aplicabilidad Industrial**

20 **[0092]** Un derivado de benzopirano representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo se une a MIF, exhibe un efecto inhibitor de MIF, y es útil para un tratamiento de dolor neuropático.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de benzopirano para su uso en el tratamiento de dolor neuropático, en donde el derivado de benzopirano está representado por la siguiente fórmula general, o una sal del mismo,

[Fórmula 1]



en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno; y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo acilamino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

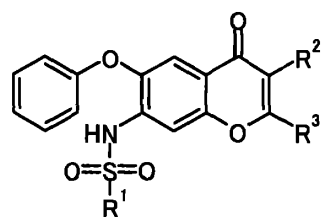
2. El derivado de benzopirano para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno; y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un grupo acilamino opcionalmente sustituido.

3. El derivado de benzopirano para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de benzopirano es N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida, N-3-amino-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metanosulfonamida, N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-3-il]acetamida, N-(4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida, 7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-benzopiran-2-carboxamida, N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-2-il]acetamida, 7-[(metilsulfonyl)amino]-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-carboxamida, N-[7-[(etilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida o N-(4-oxo-6-fenoxi-2-fenil-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida.

4. El derivado de benzopirano para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de benzopirano es N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida.

5. Un agente de tratamiento para uso en el tratamiento de dolor neuropático, en donde el agente de tratamiento comprende un derivado de benzopirano representado por la siguiente fórmula general, o una sal del mismo,

[Fórmula 2]



en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno; y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo acilamino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido.

6. El agente de tratamiento para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno; y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un grupo acilamino opcionalmente sustituido.

7. El agente de tratamiento para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el derivado de benzopirano es N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida, N-3-amino-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metanosulfonamida, N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-3-il]acetamida, N-(4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida, 7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-benzopiran-2-carboxamida, N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-2-il]acetamida, 7-[(metilsulfonyl)amino]-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-carboxamida, N-[7-[(etilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida o N-(4-oxo-6-fenoxi-2-fenil-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida.

8. El agente de tratamiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el derivado de benzopirano es N-[7-[(metilsulfonyl)amino]-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-3-il]formamida.

9. El agente de tratamiento para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el dolor neuropático es fibromialgia, dolor postherpético, neuropatía diabética, dolor posterior a lesión de la médula espinal, dolor postapopléjico, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbar para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, ciática, dolor pélvico, neuralgia del trigémino, dolor por osteoartritis para el cual los AINE son insuficientemente eficaces, síndrome del dolor de la desafrenciación, dolor debido a miositis, dolor debido a fasciitis, y dolor debido a artritis seronegativa.
- 5

10

**FIG. 1**

