

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 184**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2015 PCT/EP2015/059037**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15165842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2015 E 15717916 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3137073**

54 Título: **Inhibidores de GLyT1 para su uso en el tratamiento de trastornos hemáticos**

30 Prioridad:

30.04.2014 EP 14166497

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

25.09.2018

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALBERATI, DANIELA;
KOERNER, ANNETTE;
PINARD, EMMANUEL y
WINTER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 683 184 T3

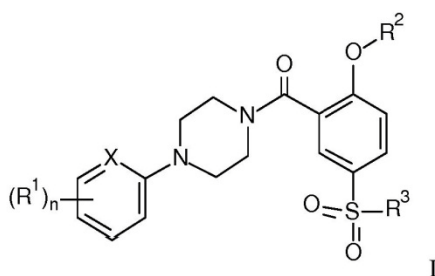
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidores de GLyT1 para su uso en el tratamiento de trastornos hemáticos

5 La presente invención se refiere a un nuevo uso médico para determinados compuestos químicos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. La invención se refiere a compuestos, que son inhibidores de GlyT1, para su uso en el tratamiento de trastornos hemáticos, en particular para su uso en el tratamiento de drepanocitosis y talasemia, o para el tratamiento de pacientes con síndromes de sobrecarga de hierro, tales como hemocromatosis hereditaria. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos hemáticos que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describen inhibidores de GlyT1 de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades como se describe anteriormente, en los que el inhibidor de GlyT1 se selecciona de un compuesto de fórmula



15

en la que

18 R^1 es halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano o $S(O)_2$ -alquilo inferior;

20 R^2 es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es $(CH_2)_o$ -cicloalquilo;

22 R^3 es alquilo inferior, NH_2 o amino sustituido por uno o dos alquilo inferiores;

24 X C o N;

26 n es 1 o 2;

28 o es 0, 1 o 2;

30

así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de fórmula I se conocen y se describen en el documento WO2005/014563, junto con sus procedimientos de preparación.

35

Los siguientes ejemplos específicos se refieren a compuestos de fórmula I:

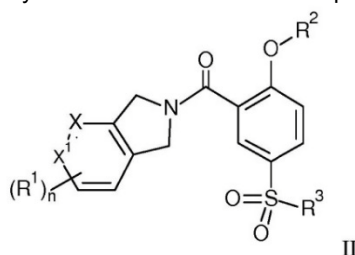
[4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

40 [5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida o

45 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

También se divulgan compuestos de fórmula II para su uso en el tratamiento de enfermedades como se describe anteriormente, en los que el inhibidor de GlyT1 se selecciona de un compuesto de fórmula



en la que

R¹ es halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, ciano o S(O)₂-alquilo inferior;

R² es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es (CH₂)_n-cicloalquilo;

R³ es alquilo inferior, NH₂ o amino sustituido por uno o dos alquilos inferiores;

X es C o N;

X¹ es C o N; en la que solo uno de X y X¹ es N;

n es 1 o 2;

o es 0, 1 o 2;

así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de fórmula II se conocen y se describen en el documento WO2006/082001, junto con sus procedimientos de preparación.

Los siguientes ejemplos específicos se refieren a compuestos de fórmula II:

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluorometil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona o

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metoxi-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isindol-2-il)-metanona.

Se sabe que los inhibidores de los transportadores de glicina son adecuados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de las enfermedades implicadas son psicosis, esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572, 2001), trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave, trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda o depresión, asociados con trastornos bipolares y trastornos del estado de ánimo, asociados con esquizofrenia (Pralong ET *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, 67: 173-202, 2002), trastornos autistas (Carlsson ML, *J. Neural Trans.*, 105: 525-535, 1998), trastornos cognitivos tales como demencias, incluyendo demencia senil y demencia senil de tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, trastornos por déficit de atención y dolor (Armer RE y Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572, 2001). Por tanto, aumentar la activación de los receptores NMDA a través de la inhibición de GlyT-1 puede dar lugar a agentes que tratan la psicosis, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que se deterioran los procesos cognitivos, tales como trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y II se pueden usar para el tratamiento de hemopatías como drepanocitosis y talasemia o para el tratamiento del síndrome de sobrecarga de hierro, tal como hemocromatosis hereditaria.

Aunque se han reconocido la drepanocitosis y sus manifestaciones clínicas en África occidental durante varios siglos, el primer informe sobre la drepanocitosis que aparece en la literatura médica se produjo solo en 1910 por James B. Herrick.

Se cree que en todo el mundo hay actualmente más de cuatro millones de pacientes con drepanocitosis. La mayoría de ellos se encuentran en África, en su mayor parte en las regiones central y occidental. Aproximadamente 100.000 pacientes, principalmente de origen africano o latino, viven en los Estados Unidos, otros 100.000 se encuentran en Europa. La enfermedad también afecta a de cuatro a cinco millones de personas en Oriente Medio, India, Sudamérica y el Caribe.

Se cree que esta afección hereditaria comenzó en las partes occidental y central de África. En esas áreas, el rasgo drepanocítico o la condición de portador era beneficioso porque el gen individual en realidad protegía a una persona del paludismo. Como resultado, aquellos con el gen sobrevivieron a la epidemia de paludismo en las regiones afectadas de África. Sin embargo, las personas que heredaron el gen afectado de ambos padres tenían la afección denominada anemia drepanocítica.

Además de la anemia drepanocítica, otros cambios genéticos pueden dar como resultado afecciones similares y se clasifican bajo la drepanocitosis. La anemia drepanocítica es el tipo más común de la drepanocitosis. Otras afecciones importantes en la misma categoría incluyen: enfermedad SC (una combinación de mutación drepanocítica y mutación de la hemoglobina C) y talasemia S β o talasemia S α (una combinación de mutación drepanocítica y mutación de talasemia β o talasemia α). En todas estas afecciones, los pacientes pueden presentar episodios dolorosos graves y daño orgánico.

La anemia drepanocítica y la existencia de la hemoglobina drepanocítica (Hb S) fue la primera enfermedad genética que se entendió a nivel molecular. Actualmente se reconoce como un resultado morfológico y clínico de una sustitución de glicina a valina en la posición n.º 6 de la cadena de globina beta. La fuente principal de morbilidad y mortalidad de los pacientes que padecen drepanocitosis es la oclusión vascular provocada por los drepanocitos, que provoca episodios repetidos de dolor tanto en forma aguda como crónica y también provoca daño orgánico continuo con el paso del tiempo.

La deformación y distorsión de los eritrocitos drepanocíticos tras la desoxigenación completa está provocada por la polimerización y la gelación intracelular de la hemoglobina drepanocítica S. La gelatina intracelular y la polimerización de la Hb S se pueden producir en cualquier momento durante el trayecto de los eritrocitos por la vasculatura. Por tanto, los eritrocitos en pacientes con drepanocitosis que no contienen hemoglobina S polimerizada pueden pasar por la microcirculación y regresar a los pulmones sin formación de drepanocitos, pero pueden formar drepanocitos en las venas o pueden formar drepanocitos en los capilares. Para los glóbulos rojos que forman drepanocitos dentro de los capilares, existen varios posibles acontecimientos consiguientes, que van desde ningún efecto sobre el tiempo de tránsito, a transmitir oclusión del capilar, a un bloqueo más permanente que en última instancia puede dar como resultado isquemia o infarto de las células circundantes, y la destrucción del glóbulo rojo. Cuando los vasos sanguíneos se bloquean, el oxígeno y los nutrientes no se pueden transportar al área cubierta por los vasos sanguíneos afectados y el tejido en el área morirá y provocará inflamación grave e infartos de miocardio. Esto sucede no solo una o dos veces, sino más cerca de varias veces al año.

Actualmente, existen medidas limitadas para tratar la drepanocitosis. El uso de antibióticos en los últimos 50 años ha contribuido en gran medida a prevenir la infección mortal entre los niños con esta enfermedad, dando lugar a mejoras importantes en las tasas de supervivencia en los países desarrollados. La única cura para la drepanocitosis es el trasplante de células madre; sin embargo, esto está disponible para un número muy limitado de pacientes debido a la escasez de donantes compatibles.

Desde mediados de los años 90, un medicamento oral denominado hidroxycarbamida ha estado disponible para la prevención de "crisis dolorosas". Para quienes pueden tomar este medicamento de forma regular, ha mejorado enormemente su calidad de vida. Sin embargo, es un medicamento que se diseñó originalmente para determinados tipos de cáncer y tiene muchos efectos secundarios, incluyendo supresión de los glóbulos blancos que combaten las infecciones, úlceras cutáneas, problemas estomacales y anemia.

Ahora se ha descubierto que los presentes compuestos de fórmulas I y II debido a un mecanismo de acción único y efectos dependientes de la dosis bien definidos, pueden reducir la producción de hemo y hemoglobina y la absorción de hierro en los eritroblastos y reticulocitos en desarrollo. Este efecto ofrece la oportunidad de inducir la producción de glóbulos hipocrómicos microcíticos en enfermedades que se beneficiarían de una reducción en la concentración de Hb intracelular, y de reducir la absorción de hierro eritrocitopoyético en enfermedades caracterizadas por daño oxidativo y captación eritroide de hierro aumentada.

En todos los estudios con animales se observó que el valor de Hb celular (MCH) se redujo dependiendo de la dosis, hasta un máximo de aproximadamente un 20 % a las dosis más altas, si se trataba con un compuesto de fórmula I o II. En consecuencia, una eritrocitopoyesis microcítica regenerativa se convirtió en una fase normocrómica o hipocrómica, dando lugar a un nivel reducido de Hb sistémica en todas las especies sometidas a prueba (ratón, rata, macaco cangrejero y ser humano).

Por lo tanto, los presentes compuestos de fórmulas I y II pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hemáticos, en particular para su uso en drepanocitosis y talasemia, o para el tratamiento del síndrome de sobrecarga de hierro, tal como hemocromatosis hereditaria.

El objetivo de la presente divulgación son, por lo tanto, los compuestos de fórmulas I y II como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento de drepanocitosis.

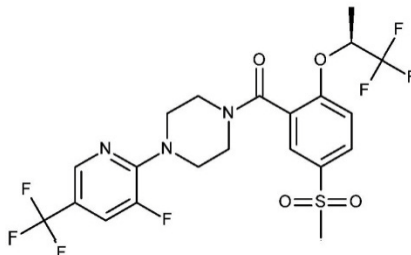
Otro objetivo de la presente divulgación son los compuestos de fórmulas I y II para su uso en el tratamiento de talasemia.

Otro objetivo de la presente divulgación son compuestos de fórmulas I y II para su uso en el tratamiento del síndrome de sobrecarga de hierro, tal como hemocromatosis hereditaria.

La invención se define en las reivindicaciones.

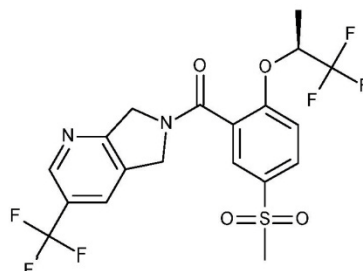
Un objetivo de la presente invención es un inhibidor de Glyt1, seleccionado de [4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona, [5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona, 4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida, [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-metanona, [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[6-trifluorometil-1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il]-metanona o [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-metoxi-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, seleccionados de drepanocitosis, talasemia y el síndrome de sobrecarga de hierro.

Otro objetivo de la presente invención es el compuesto específico de fórmula I, compuesto que es



[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, seleccionados de drepanocitosis, talasemia y síndrome de sobrecarga de hierro.

Otro objetivo de la presente invención es el compuesto específico de fórmula II, compuesto que es



[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-metanona para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, seleccionados de drepanocitosis, talasemia y síndrome de sobrecarga de hierro.

También se describe un procedimiento para el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, en particular para su uso en drepanocitosis y talasemia, o para el tratamiento de pacientes con un síndrome de sobrecarga de hierro, tal como hemocromatosis hereditaria, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GlyT1 como se describe en el presente documento.

Además, se describe una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GlyT1 como se describe en el presente documento en una forma farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, en particular para su uso en drepanocitosis y talasemia, o para el tratamiento del síndrome de sobrecarga de hierro, tal como hemocromatosis hereditaria.

Además, se describe el uso de un inhibidor de GlyT1 como se describe en el presente documento para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, en particular para su uso en drepanocitosis y talasemia, o para el tratamiento de pacientes con síndrome de sobrecarga de hierro, tal como hemocromatosis hereditaria.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de que los términos en cuestión aparezcan solos o en combinación con otros grupos.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo comprende en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, isopentilo, 2-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo y similares.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" o "alquilo inferior sustituido por hidroxilo" se refiere a alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o múltiples halógenos o hidroxilo, por ejemplo, CF₃, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₂CHF₂, C(CH₃)₂OH o CH(CH₃)OH.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). El "halógeno" preferente es F.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. Los ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Particulares son ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico. Particulares son ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido fumárico.

Las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes con ácidos se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar normalmente mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula (I) o (II) en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un procedimiento posible para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica tal como, por ejemplo, M(OH)_n, en la que M = catión de metal o de amonio y n = número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

30 Datos experimentales

La exposición a [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-5,7-dihidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona indujo en ratas a todos los niveles de dosis una eritrocitopoyesis hipocrómica microcítica, caracterizada por la reducción de la concentración total de hemoglobina (figura 1 y 2) así como por una reducción de la hemoglobina intracelular, MCH (figura 3 y 4). La disminución máxima global en la concentración total de hemoglobina no excedió de un 20 % y el efecto era reversible tras cesar el tratamiento.

40 Figura 1 Efecto de 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona sobre la hemoglobina media del grupo en ratas hembra (estudio de 8 semanas)

Se administró 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona diariamente durante 8 semanas mediante mezcla alimenticia a ratas Wistar hembra para lograr dosis de 1, 3 y 8 mg/kg/día, seguido de un período de recuperación de 4 semanas sin tratamiento. El grupo de control recibió solo dieta estándar durante todo el período de estudio. En diversos puntos temporales durante el estudio, se investigaron los parámetros hemáticos, incluyendo la Hb, en sangre periférica usando un analizador SYSMEX XT. Los datos representan los valores medios del grupo y las barras de error indican la desviación estándar (DE).

50 Figura 2 Efecto de [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-5,7-dihidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona sobre la hemoglobina media del grupo en ratas hembra (estudio de 26 semanas)

Se administró [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-5,7-dihidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona diariamente durante 26 semanas mediante sonda nasogástrica a 20 ratas Wistar hembra por grupo a dosis de 2, 6 y 12 mg/kg/día, seguido de un período de recuperación de 4 semanas sin tratamiento para el que se asignaron 6 hembras adicionales por grupo de dosis. El grupo de control se trató con un control de vehículo durante el período de dosificación. En diversos puntos temporales durante el estudio, se investigaron los parámetros hemáticos, incluyendo la Hb, en sangre periférica usando el analizador de hematología ADVIA 120 de Bayer. Los datos representan los valores medios del grupo y las barras de error indican la desviación estándar (DE).

60 Figura 3 Efecto de 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona sobre la MCH media del grupo en ratas hembra (estudio de 8 semanas)

Se administró 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona diariamente durante 8 semanas mediante mezcla alimenticia a ratas Wistar hembra para lograr dosis de 1, 3 y 8 mg/kg/día, seguido de un período de recuperación de 4 semanas sin tratamiento. El grupo de

control recibió dieta estándar durante todo el período de estudio. En diversos puntos temporales durante el estudio, se investigaron los parámetros hemáticos, incluyendo la MCH, en sangre periférica usando un analizador SYSMEX XT. Los datos representan los valores medios del grupo y las barras de error indican la desviación estándar (DE).

5 **Figura 4 Efecto de [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil](3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrolol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona sobre la MCH media del grupo en ratas hembra (estudio de 26 semanas)**

10 Se administró [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil](3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrolol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona diariamente durante 26 semanas mediante sonda nasogástrica a 20 ratas Wistar hembra por grupo a dosis de 2, 6 y 12 mg/kg/día, seguido de un período de recuperación de 4 semanas sin tratamiento para el que se asignaron 6 hembras adicionales por grupo de dosis. El grupo de control se trató con un control de vehículo durante el período de dosificación. En diversos puntos temporales durante el estudio, se investigaron los parámetros hemáticos, incluyendo la Hb, en sangre periférica usando el analizador de hematología ADVIA 120 de Bayer. Los datos representan los valores medios del grupo y las barras de error indican la desviación estándar (DE).

15 Además, 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona indujo una disminución dependiente de la dosis del receptor de transferrina soluble (sTfR), una forma truncada de la proteína expresada por los eritoblastos de médula ósea en muestras de sangre periférica de macacos cangrejeros tratados con 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (figura 5), indicativo de una captación disminuida de hierro en estas células.

20 **Figura 5 Efecto de 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona sobre sTfR en macacos cangrejeros hembra**

25 Se administró 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona mediante cápsula por sonda nasogástrica a 4 macacos cangrejeros macho y 4 hembra por grupo a niveles de dosis de vehículo de control, 1, 3 y 9 mg/kg/día durante 36 semanas. Se mantuvieron 2 animales adicionales por sexo del grupo de control y de dosis alta durante un período de recuperación adicional de 13 semanas para evaluar la reversibilidad de cualquier hallazgo. La medición de sTfR se realizó en diversas ocasiones durante el estudio en muestras de sangre periférica. Las mediciones se hicieron usando un ensayo desarrollado por SISCAPA Assay Technologies Inc., diseñado para identificar el fragmento soluble del receptor de transferrina humana (sTfR) en suero, plasma y sangre usando el flujo de trabajo SISCAPA® en combinación con espectrometría de masas. El ensayo en seres humanos se adaptó y validó para mediciones de sTf en macacos. Los datos mostrados representan los valores medios del grupo, las barras de error indican la desviación estándar.

35 **Composición farmacéutica**

40 Se pueden usar un compuesto de fórmula I o II así como sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

45 Los compuestos de fórmulas I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., como dichos excipientes, por ejemplo, para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

50 Los excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Los excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

55 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

60 La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmulas debería ser apropiada, aunque el límite superior anterior también se puede exceder cuando sea necesario.

ES 2 683 184 T3

Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son, pero no se limitan a:

Ejemplo A

5 Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de manera habitual:

Ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I o II	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 10 1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
- 15 4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

20 Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I o II	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 25 1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Cargar en una cápsula adecuada.
- 30 En primer lugar, se mezclan un compuesto de fórmula I o II, lactosa y almidón de maíz en un mezclador y luego en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla al mezclador, se añade el talco a la misma y se mezcla minuciosamente. Se carga la mezcla a máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

35 Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I o II	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol al 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Oxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

5 *Procedimiento de fabricación*

Se disuelve un compuesto de fórmula I o II en una fusión tibia de los otros ingredientes y se carga la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda cargadas de acuerdo con los procedimientos habituales.

10

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I o II	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

15

Procedimiento de fabricación

Se funde la masa del supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla minuciosamente y se enfría a 45 °C. A continuación, se añade el compuesto finamente pulverizado de fórmula I a la misma y se agita hasta que se haya dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorios de tamaño adecuado, se dejan enfriar; luego se retiran los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o papel de aluminio.

20

Ejemplo D

25 Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
Acido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Procedimiento de fabricación

30 Se disuelve un compuesto de fórmula I o II en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 mediante ácido acético. Se ajusta el volumen hasta 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se carga en frascos usando un excedente apropiado y se esteriliza.

Ejemplo E

Se fabrican sobres de la siguiente composición:

5

Ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula I o II	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

10

Se mezcla un compuesto de fórmula I o II con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se carga en sobres.

REVINDICACIONES

1. Un inhibidor de Glyt1, seleccionado de

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona
 [5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona
 4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida
 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

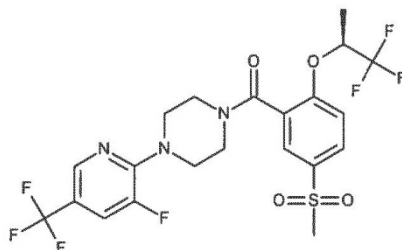
[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona

[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluorometil-1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)-metanona

[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metoxi-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

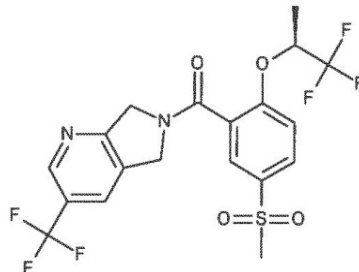
para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos hemáticos, seleccionados de drepanocitosis, talasemia y el síndrome de sobrecarga de hierro, en particular para el tratamiento de hemocromatosis hereditaria.

2. Un inhibidor de Glyt1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de GlyT1 se selecciona de



[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

3. Un inhibidor de Glyt1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de GlyT1 se selecciona de



[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridina-6-il)-metanona.

4. Un inhibidor de GlyT1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el inhibidor de GlyT1 está en una forma farmacéuticamente aceptable y es parte de una composición farmacéutica y en el que el trastorno se selecciona de drepanocitosis y talasemia, síndrome de sobrecarga de hierro, en particular de hemocromatosis hereditaria.

Figura 1

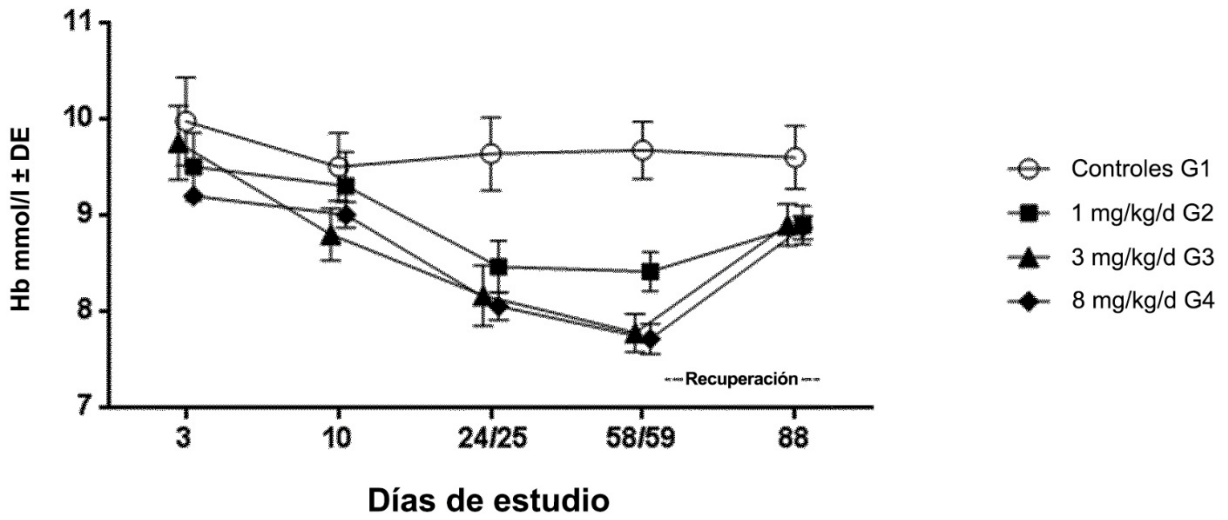


Figura 2

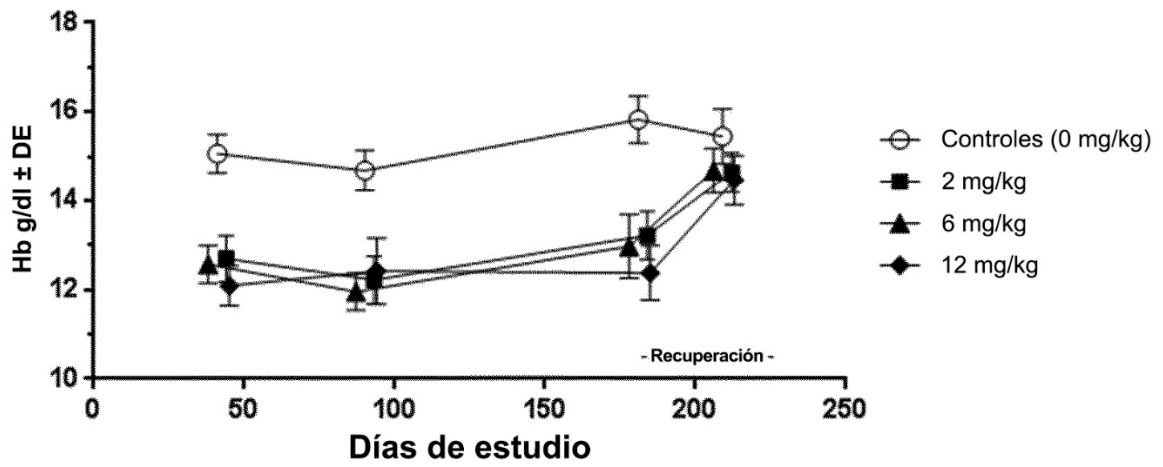


Figura 3

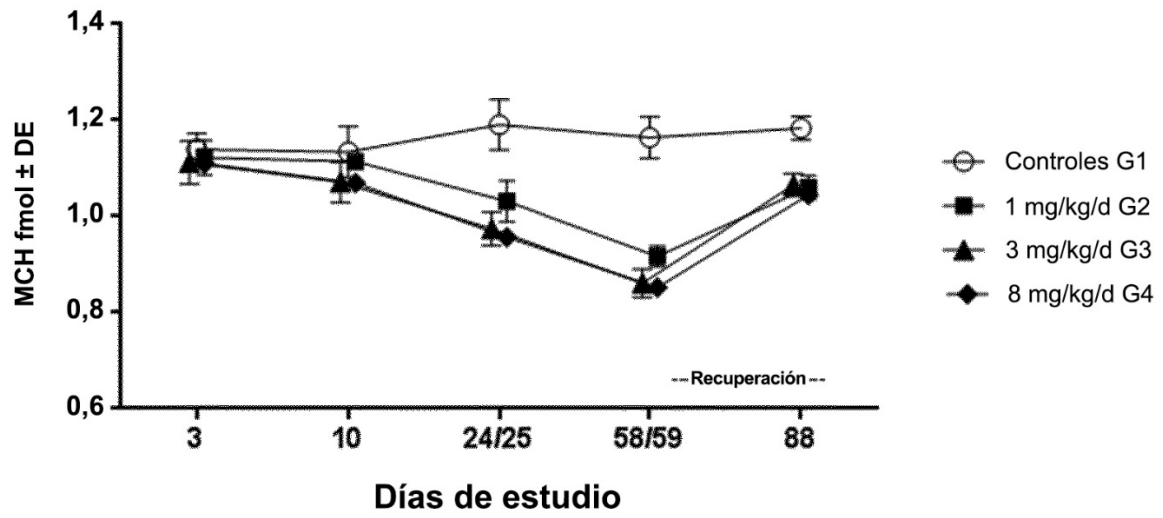


Figura 4

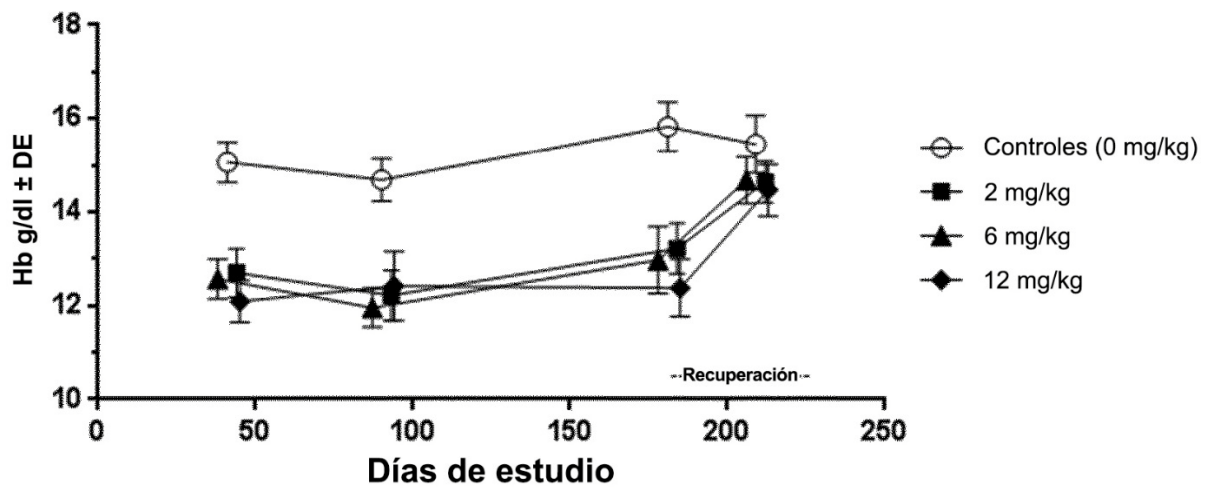


Figura 5

