

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 539**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2016 PCT/EP2016/060945**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16184829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2016 E 16723107 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3297631**

54 Título: **Antagonista del receptor NK-1/NK-3 para el tratamiento de los sofocos**

30 Prioridad:

18.05.2015 US 201562162870 P

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

13.04.2020

73 Titular/es:

**NERRE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Stevenage Bioscience Catalyst, Office F25
Incubator Building, Gunnels Wood Road
Stevenage, Hertfordshire SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

TROWER, MIKE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 753 539 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

Antagonista del receptor NK-1/NK-3 para el tratamiento de los sofocos

Esta invención se refiere a un antagonista del receptor dual de neuroquinina-1 (NK-1) y antagonista del receptor de neuroquinina-3 (NK-3) (llamados en el presente texto antagonistas del receptor dual NK-1/NK-3) para su uso en el tratamiento de los sofocos.

Fundamento de la invención.

Los andrógenos se conocen generalmente como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides que son producidos en los varones adultos por los testículos y en las hembras adultas por las células de la teca ovárica; y una cantidad menor por la corteza de la glándula suprarrenal o pueden sintetizarse en el laboratorio. Los esteroides androgénicos desempeñan un importante papel en muchos procesos fisiológicos, incluido el desarrollo y el mantenimiento de las características sexuales masculinas, como la masa muscular y ósea, el crecimiento de la próstata, la espermatogénesis y el patrón del cabello masculino. Los andrógenos esteroides endógenos incluyen la testosterona y la dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el esteroide principal segregado por los testículos y es el principal andrógeno circulante que se encuentra en el plasma de los machos adultos. Bajo circunstancias fisiológicas normales, los hombres producen mucha más testosterona que las mujeres. La testosterona se convierte en DHT mediante la enzima 5-alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Por tanto, se cree que la DHT sirve como mediador intracelular para la mayoría de las acciones de los andrógenos.

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), también conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), es un decapeptido que desempeña un papel clave en la reproducción humana. La hormona se libera del hipotálamo y actúa sobre la glándula pituitaria para estimular la biosíntesis y la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimuladora del folículo (FSH). La LH liberada de la glándula pituitaria es la principal responsable de la regulación de la producción de esteroides gonadales en ambos sexos, mientras que la FSH regula la espermatogénesis en los hombres y el desarrollo folicular en las mujeres.

Se ha encontrado que la supresión o la anulación de andrógenos y/o gonadotropinas puede tener efectos beneficiosos en una serie de enfermedades y aplicaciones clínicas, en hombres y mujeres.

En los hombres, estas enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a ellos, hiperplasia prostática benigna (HPB), carcinoma prostático metastásico, cáncer de mama, cáncer testicular, acné dependiente de andrógenos, hipertricosis, seborrea, calvicie de patrón masculino y pubertad precoz en niños.

En las mujeres, se ha demostrado que la supresión o la anulación de andrógenos y/o gonadotropinas es terapéutica en entornos clínicos como, por ejemplo, en el tratamiento del Síndrome Ovárico Poliquístico (PCOS), endometriosis, adenomiosis, fibroides uterinos, hemorragia menstrual abundante, hirsutismo, acné dependiente de andrógenos, seborrea, alopecia androgénica femenina e hipertricosis, neoplasia gonadal dependiente de esteroides (cáncer de mama, cáncer de ovario, etc.), adenoma hipofisario productor de gonadotropina, síndrome premenstrual y esterilidad (p. ej. técnicas de reproducción asistida como la fertilización in vitro). Otras condiciones relacionadas que afectan a las mujeres son la pre-eclampsia y la prevención del embarazo (anticoncepción) y, para ambos sexos, hidradenitis supurativa y sofocos.

No obstante, como es el caso en sujetos masculinos y femeninos, la supresión de gonadotropina y andrógenos (también llamada privación androgénica) se acompaña de una variedad de condiciones y síntomas clínicos no deseados. Para los hombres que reciben agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), estos inicialmente producen un brote de aumento de la producción de andrógenos que, en pacientes con cánceres sensibles a las hormonas sexuales, puede causar un aumento a corto plazo en el crecimiento del tumor y, si el cáncer se ha extendido al hueso, puede provocar dolor. Estos agentes también se inyectan, por lo que podría haber dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección. Otros efectos secundarios que también están asociados con los antagonistas de la GnRH son, por ejemplo, reducción o ausencia de la libido, impotencia, encogimiento de testículos y pene, sofocos, sensibilidad mamaria o crecimiento de los senos, osteoporosis, anemia, reducción cognitiva, pérdida de masa muscular, aumento de peso, fatiga, aumento del colesterol y depresión.

Para los sujetos varones que han recibido inhibidores de la 5-alfa-reductasa, los efectos secundarios son de naturaleza sexual, por ejemplo disfunción eréctil, disminución de la libido, reducción de la eyaculación y aumento o sensibilidad de los senos. Estos medicamentos también pueden hacer que disminuyan los niveles de antígeno específico de la próstata (PSA), lo que interfiere con los resultados de este análisis utilizado para detectar el cáncer de próstata. Los sujetos masculinos y femeninos también pueden experimentar sensibilidad a los senos con espirolactona, irregularidades menstruales (solo mujeres), fatiga, mareos, confusión, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, hipotensión, diarrea y, posiblemente, hipercalemia. El acetato de ciproterona puede causar oligomenorrea (solo mujeres), melasma, retención de líquidos, náuseas y vómitos; este fármaco está asociado en casos más raros con hepatotoxicidad y trastornos de la coagulación. La administración de flutamida puede provocar sensibilidad en los senos, malestar gastrointestinal, sofocos y disminución de la libido; tiene un grave efecto secundario potencial de hepatotoxicidad. Las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados pueden experimentar metrorragia, náuseas, vómitos, sensibilidad en los senos y cefalea; y más raramente coágulos de sangre, infartos de miocardio,

accidente cerebrovascular, índices lipídicos anormales, intolerancia a la glucosa e hipertensión.

Se necesitan con urgencia nuevos planteamientos innovadores a niveles tanto científicos básicos como clínicos para desarrollar composiciones y regímenes de tratamiento que proporcionen los efectos beneficiosos de la supresión o anulación de andrógenos y/o gonadotropinas, sin los efectos secundarios nocivos asociados con los tratamientos actuales para las enfermedades dependientes de las hormonas sexuales.

Las taquiquininas pertenecen a una familia de péptidos cortos que están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos (Bertrand y Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17: 255-259 (1996)). Comparten la secuencia común C-terminal Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Las tres principales taquiquininas son la Sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) con afinidad preferencial para tres subtipos de receptores distintos, denominados NK-1, NK-2 y NK-3.

Se están desarrollando compuestos que muestran afinidad selectiva simultáneamente con los receptores NK-1 y NK-3, a saber, los antagonistas del receptor dual NK-1/NK-3, para el tratamiento tanto de la esquizofrenia como de los trastornos por abuso de sustancias.

Antes de la presente invención, sin embargo, no se ha descrito ni sugerido que un antagonista dual del receptor NK-1/NK-3 de acuerdo con la presente invención sea útil en el tratamiento de los sofocos.

Sumario de la invención.

La presente invención se refiere a un receptor dual NK-1/NK-3 de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de los sofocos.

Descripción detallada de la invención.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que el antagonista del receptor dual NK-1/NK-3 de Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil en el tratamiento de los sofocos.

Este compuesto presenta la capacidad de suprimir la producción de gonadotropina y/o andrógeno, y en particular es eficaz en el descenso reversible de los niveles de LH en sangre y el andrógeno testosterona.

Definiciones.

Debe entenderse que los términos "un" y "uno" como se usan en el presente documento se refieren a "uno o más" de los componentes enumerados. Para un experto en la materia quedará claro que el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique concretamente otra cosa.

Como se usa en el presente documento, "un antagonista del receptor dual NK-1/NK-3" se refiere a un compuesto que presenta afinidad simultánea en una sola molécula para los receptores NK-1 y NK-3.

El término "andrógeno" se usa en el presente documento para referirse a los esteroides que fomentan el desarrollo de las características sexuales masculinas e incluyen los derivados esteroides de androstano, incluyendo testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona y análogos.

Como se usa en el presente documento, "supresión de gonadotropina" se refiere a la reducción en la producción o síntesis de una o más gonadotropinas de origen natural, que incluyen la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo.

Como se usa en este documento, "supresión de andrógenos" se refiere a una cantidad efectiva de un antagonista del receptor dual NK-1/NK-3, que causará una disminución de los niveles in vivo del andrógeno a niveles normales o por debajo de los normales, cuando se administra a un paciente para la profilaxis o el tratamiento de un estado patológico que se ve exacerbado o causado por una producción de andrógenos excesiva o no regulada.

Como se usa en el presente documento, el término "sofocos" es intercambiable con el término "rubor" y con el término "síntomas vasomotores" y se entiende que tienen el mismo significado.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico, fisiológico, dermatológico o cosmético deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una afección o enfermedad o trastorno o síntoma del mismo y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o completa para una afección o enfermedad o trastorno y/o síntoma o efecto adverso atribuible a la condición o enfermedad o trastorno.

Así pues, el "tratamiento" cubre por ejemplo cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) evitar que la afección o enfermedad, trastorno o síntoma del mismo se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección o enfermedad o trastorno, pero que aún no se ha diagnosticado que lo tiene; (b) inhibir la afección o enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, tal como detener su desarrollo; y (c) aliviar o mejorar la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma, tal como, por ejemplo,

causar la regresión de la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o un agente terapéutico o un agente farmacéutico que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema animal o humano que busca, por ejemplo, un investigador, un médico o un veterinario.

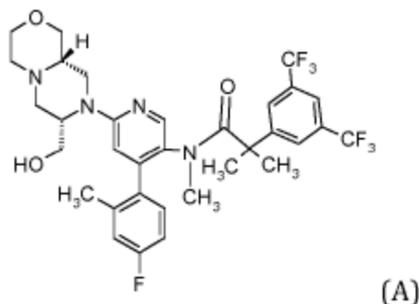
- 5 Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente ha de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de forma que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo de una pureza suficientemente elevada.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales adecuadas para aplicaciones médicas que tienen un anión o catión farmacéuticamente aceptable.

- 15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de los sofocos.

El compuesto de Fórmula (A) es

2-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]-N- {4- (4-fluoro-2-metilfenil) -6- [(7S, 9aS) -7- (hidroximetil) hexahidropirazino [2,1c] [1,4] oxazin-8 (1H)-il] -3- piridinil} -N,2-dimetilpropanamida



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describen métodos para preparar un compuesto de Fórmula (A), sales del mismo y sus formas cristalinas, en los documentos WO2007028654 y WO2011023733, respectivamente.

- 25 Específicamente el documento WO2011023733 describe un compuesto de fórmula (A) en forma de anhidrato cristalino (Forma 1) que tiene ciertos ángulos 2 theta característicos que se producen a $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grados, que corresponden respectivamente a un espaciado d a $20,4$, $11,1$, $9,0$, $8,3$, $8,2$, $6,6$, $6,3$ y $5,9$ Angstroms (Å).

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de sofocos, que comprende un compuesto de Fórmula (A) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 Tal medicamento, y una composición de esta invención, pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto de la invención con un vehículo apropiado farmacéuticamente aceptable. Puede contener un diluyente, aglutinante, carga, desintegrante, agente saborizante, agente colorante, lubricante o conservante en la manera convencional.

Estos excipientes convencionales pueden emplearse, por ejemplo, como en la preparación de composiciones de agentes conocidos para tratar las afecciones.

- 35 Preferiblemente, una composición farmacéutica de la invención está en forma de dosificación unitaria y en una forma adaptada para uso en los campos médico o veterinario. Por ejemplo, tales preparaciones pueden estar en un paquete acompañado de instrucciones escritas o impresas para su uso como agente en el tratamiento de las afecciones.

El intervalo de dosificación adecuado para los compuestos de la invención depende del compuesto a emplear y de la condición del paciente. También dependerá, entre otras cosas, de la relación de la potencia con la capacidad de absorción y la frecuencia y la vía de administración.

- 40 El compuesto o composición de la invención puede formularse para la administración por cualquier vía, y preferiblemente está en forma de dosificación unitaria o en una forma que un paciente humano puede administrarse a sí mismo en una dosis única.

Ventajosamente, la composición es adecuada para administración oral, rectal, tópica, parenteral, intravenosa o intramuscular. Los preparados pueden estar diseñados para dar una liberación lenta del ingrediente activo.

Las composiciones, por ejemplo, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, viales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles o preparados líquidos, por ejemplo soluciones o suspensiones, o supositorios.

5 Las composiciones, por ejemplo las adecuadas para administración oral, pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes en comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes de endurecimiento aceptables farmacéuticamente, tales como laurilsulfato sódico.

10 Las composiciones sólidas se pueden obtener por métodos convencionales de mezcla, relleno, formación de comprimidos o similares. Se pueden usar operaciones de mezcla repetidas para distribuir el agente activo a través de las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas.

15 Cuando la composición está en forma de comprimido, polvo o pastilla, se puede usar cualquier vehículo adecuado para formular composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo estearato de magnesio, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, harina de arroz y tiza.

Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico. La composición también puede estar en forma de cápsula ingerible, por ejemplo de gelatina, que contiene el compuesto, en su caso con un vehículo u otros excipientes.

20 Las composiciones para administración oral como líquidos pueden estar en forma, por ejemplo, de emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil celulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos acuosos o no acuosos, que incluyen aceites comestibles, por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, por ejemplo ésteres de glicerina o propilenglicol, o alcohol etílico, glicerina, agua o solución salina normal; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico; y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

30 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por una ruta no oral. De acuerdo con el procedimiento farmacéutico rutinario, las composiciones pueden formularse, por ejemplo, para administración rectal como supositorio. También se pueden formular para su presentación en forma inyectable en una solución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa en un líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos o un aceite parenteralmente aceptable o una mezcla de líquidos. El líquido puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes u otros conservantes, tampones o solutos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

35 Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, o en formas multidosis, tales como una botella de la que se puede extraer la dosis apropiada o una forma sólida, o un concentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable.

40 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por inhalación, por vía nasal u oral. Dicha administración puede llevarse a cabo con una formulación de pulverización que comprende un compuesto de la invención y un vehículo adecuado, opcionalmente suspendido, por ejemplo, en un propelente de hidrocarburo.

Las formulaciones para pulverización preferidas comprenden partículas de compuestos micronizados en combinación con un tensioactivo, disolvente o agente dispersante para evitar la sedimentación de partículas suspendidas. Preferiblemente, el tamaño de partícula del compuesto es de aproximadamente 2 a 10 micras.

45 Otro modo de administración de los compuestos de la invención comprende la administración transdérmica utilizando una formulación para parches cutáneos. Una formulación preferida comprende un compuesto de la invención dispersado en un adhesivo sensible a la presión que se adhiere a la piel, permitiendo así que el compuesto se difunda desde el adhesivo a través de la piel para administrarlo al paciente. Para una tasa constante de absorción percutánea, se pueden usar adhesivos sensibles a la presión conocidos en la técnica, tales como caucho natural o silicona.

50 La fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente materia puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Se pueden usar materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables comúnmente conocidos y usados, así como otros diluyentes, aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, etc., adecuados, dependiendo del modo de administración previsto, así como de las características particulares del compuesto activo a usar, como la solubilidad, biodisponibilidad, etc.

55 Se puede usar cualquier vehículo no tóxico, inerte y efectivo tópico, oral, etc. farmacéuticamente aceptable para formular las composiciones descritas en el presente texto.

Los vehículos bien conocidos utilizados para formular otras composiciones terapéuticas tópicas para la administración a seres humanos son útiles en estas composiciones. Los ejemplos de estos componentes que son bien conocidos por los expertos en la técnica se describen en *The Merck Index*, decimotercera edición, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ (2001); la CTFA (Asociación de Cosméticos, Artículos de Tocador y Perfumes) *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, 10ª ed. (2004); y la "Inactive Ingredient Guide", Centro de Drogas de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Como se mencionó anteriormente, la dosis efectiva de compuesto depende del compuesto empleado en particular, la condición del paciente y la frecuencia y vía de administración. Una dosis efectiva generalmente contendrá de 1 mg a 250 mg y preferiblemente contendrá de 10 mg a 220 mg, en particular de 30 mg a 200 mg.

La composición puede administrarse una o más veces al día, por ejemplo 2, 3 o 4 veces al día, y la dosis diaria total para un adulto de 70 kg estará normalmente en el intervalo de 30 mg a 200 mg.

Alternativamente, la dosis unitaria contendrá de 10 a 100 mg de ingrediente activo y se administrará en múltiplos, si se desea, para dar las dosis diarias anteriores.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables con los compuestos de la invención cuando se administran de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos en una combinación fija, o por separado (es decir, una combinación no fija).

Cuando se administra por separado, esto puede ocurrir separadamente o secuencialmente en cualquier orden y régimen de tratamiento en el que los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración. Las cantidades de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Los ejemplos de agentes terapéuticos adecuados que pueden usarse en combinación de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tal como nafarelina, busarelina, goserelina y leuprorelina; antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como degarelix, ganirelix, cetorelix, abarelix y elagolix; inhibidores de 5-alfa-reductasa tales como dutasterida y finasterida; antagonistas combinados del receptor de andrógenos / inhibidores de la 5-alfa-reductasa tales como espironolactona; antiandrógenos tales como acetato de ciproterona y flutamida; anticonceptivos orales combinados (estrógeno con una progestina) tales como estrógeno con norgestimato, noretindrona o drospirenona; moduladores del receptor de progesterona como el acetato de ulipristal.

Datos biológicos.

Los efectos antiandrogénicos de los compuestos en la presente invención están determinados por los siguientes estudios clínicos en voluntarios humanos que demuestran los efectos de la disminución de testosterona.

Ejemplo 1.

2- [3,5-Bis (trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil) -6 - [(7S, 9aS) -7- (hidroximetil)hexahidropirazino [2,1-c] [1,4] oxazin-8 (1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida (en adelante, el Compuesto A) se administró tanto en dosis únicas como en dosis ascendentes repetidas en voluntarios humanos masculinos (VH) y se evaluó el efecto del compuesto A sobre los niveles de testosterona.

1. Estudios de dosis única ascendente.

Los HV masculinos recibieron de forma aleatoria simple ciego dosis orales únicas ascendentes de placebo o compuesto A, con cegamiento simple, en el intervalo entre 10 y 250 mg en forma de suspensiones.

Los niveles en suero de testosterona libre y total se midieron en el día 1, luego 24 horas después de cada dosis y en el seguimiento (7-14 días después de la dosis del Compuesto A). Los niveles de testosterona en suero del VH resultantes (libres y totales) se determinaron como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Niveles de testosterona libre y total en VH del estudio de dosis única ascendente.

Trata- miento	Momento	n	Testosterona libre (pmol/L)			Testosterona total (nmol/L)		
			Media	SD	Media de % de cambio de la línea base	Media	SD	Media de % de cambio de la línea base
Placebo	Día 1 pre-dosis	12	48,5	15,0		23,5	6,8	
	24 h post-dosis	12	51,4	11,3	6,0	24,3	6,6	3,4
10 mg	Día 1 pre-dosis	2	51,0	4,4		18,4	6,3	
	24 h post-dosis	2	46,3	18,8	-9,2	21,0	10,3	14,1
30 mg	Día 1 pre-dosis	3	42,2	5,5		15,9	2,0	
	24 h post-dosis	3	50,4	10,0	19,4	16,7	4,4	5,0
60 mg	Día 1 pre-dosis	10	44,3	17,7		22,0	7,1	
	24 h post-dosis	10	43,9	14,5	-0,9	23,7	5,8	7,7
120 mg	Día 1 pre-dosis	10	41,7	12,3		23,1	6,1	
	24 h post-dosis	10	38,0	17,9	-8,9	18,9	7,9	-18,2
160 mg	Día 1 pre-dosis	9	49,2	14,3		22,6	6,9	
	24 h post-dosis	9	31,1	13,0	-36,8	14,6	8,5	-35,4
Dosis individualizada 160-250 mg	Día 1 pre-dosis	8	47,2	9,1		20,9	5,7	
	24 h post-dosis	8	26,9	15,7	-43,0	12,9	7,2	-38,3

Clave: SD = desviación estándar

Como se muestra en la Tabla 1, las disminuciones clínicamente relevantes en los niveles de testosterona libre y total son evidentes dentro de las 24 h siguientes a la administración del Compuesto A. A dosis de ≥ 160 mg, las disminuciones están en el intervalo de 35% a 43%. Los niveles de testosterona se recuperaron a los niveles de línea de base en el seguimiento (7-14 días después de la última dosis del Compuesto A).

2. Dosis ascendente repetida de Compuesto A.

La Parte A de este estudio comprendió 3 cohortes que investigaron la seguridad, la tolerabilidad y la PK de la escalada de dosis diarias múltiples del Compuesto A. La información sobre estas cohortes es la siguiente:

- Las cohortes 1 y 2 recibieron el Compuesto A durante 14 días; con un seguimiento de 7 a 14 días después de su última dosis. Los niveles de testosterona en ambas cohortes se midieron antes de la dosis el día 1, el día 15 y en el seguimiento.
- La cohorte 3 también recibió el Compuesto A a lo largo de un período de tratamiento repetido de 14 días; con un seguimiento de 7-14 días después de su última dosis. Los niveles de testosterona se midieron en esta cohorte antes de la dosis en el día 1 y antes de la dosis en el día 14, y en el seguimiento.

Los niveles de testosterona en suero del VH resultantes (libres y totales) se determinaron como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Niveles de testosterona libre y total en HV del estudio de dosis repetidas.

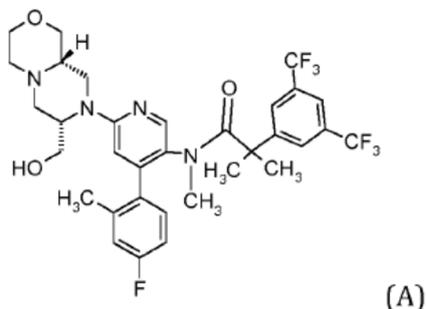
Trata- miento	Momento	n	Testosterona libre (pmol/L)			Testosterona total (nmol/L)		
			Media	SD	Media de % de cambio de la línea base	Media	SD	Media de % de cambio de la línea base
Placebo (Cohortes 1 y 2) N=5	Día 1 (PD)	5	49,2	20,7		18,0	5,1	
	Día 15	5	56,4	10,8	14,6	18,9	3,3	5,0
30 mg N=5	Día 1 (PD)	5	48,6	6,9		22,6	5,5	
	Día 15	5	53,4	15,4	9,9	21,6	3,4	-4,4
90 mg N=9*	Día 1 (PD)	7	48,7	10,4		19,9	5,6	
	Día 15	7	55,0	13,0	12,9	20,0	6,1	0,5
Placebo (Cohorte 3) N=3	Día 1	3	62,8	7,0		23,4	1,7	
	Día 14 (PD)	3	52,1	16,6	-17,0	19,8	1,0	-15,4
200 mg N=15**	Día 1	13	46,0	12,1		22,3	4,6	
	Día 14 (PD)	13	25,4	9,8	-44,8	12,7	4,0	-43,0

Clave: SD = desviación estándar; * se redujo la dosis de dos sujetos en el grupo de dosis de 90 mg entre la línea base y el día 5 y se han eliminado del análisis para evitar confundir los datos; ** se redujo la dosis de dos sujetos en el grupo de dosis de 200 mg entre la línea de base y el día 14 (datos eliminados).

- 5 Las reducciones clínicamente relevantes en los niveles de testosterona libre y total fueron de nuevo evidentes después de repetir la dosificación con el Compuesto A. A dosis de 200 mg después de 14 días; las disminuciones oscilaron entre el 43% y el 45%; consistente con los valores observados después de 24 horas en el estudio de la dosis única ascendente. Los niveles de testosterona se recuperaron a los niveles basales en el seguimiento (7-14 días después de la última dosis de 200 mg de Compuesto A).
- 10 La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo realizaciones preferidas de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

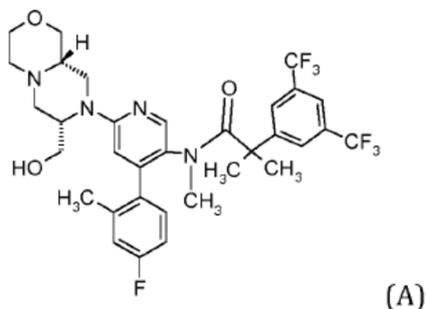


para su uso en el tratamiento de los sofocos.

5 2. El Compuesto de fórmula (A) para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto (A) está en forma anhidra cristalina.

3. El Compuesto de fórmula (A) para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el Compuesto de fórmula (A) está en Forma 1 de anhidrato cristalino, caracterizado porque proporciona un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRD) expresado en términos de ángulos 2 theta y obtenido con un difractómetro que usa radiación X K α del cobre, en donde el patrón de XRD comprende picos de ángulo 2 theta a 4,3 \pm 0,1, 7,9 \pm 0,1, 9,8 \pm 0,1, 10,7 \pm 0,1, 10,8 \pm 0,1, 13,3 \pm 0,1, 14,0 \pm 0,1, 15,1 \pm 0,1 grados, que corresponden respectivamente a un espaciado d a 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å).

4. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de los sofocos, que comprende el Compuesto de fórmula (A) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable



15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en donde el Compuesto de fórmula (A) está en una forma anhidra cristalina.

6. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4 o 5, en donde el Compuesto de fórmula (A) está en Forma 1 de anhidrato cristalino, caracterizado porque proporciona un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRD) expresado en términos de ángulos 2 theta y obtenido con un difractómetro que usa radiación X K α del cobre, en donde el patrón de XRD comprende picos de ángulo 2 theta a 4,3 \pm 0,1, 7,9 \pm 0,1, 9,8 \pm 0,1, 10,7 \pm 0,1, 10,8 \pm 0,1, 13,3 \pm 0,1, 14,0 \pm 0,1, 15,1 \pm 0,1 grados, que corresponden respectivamente a un espaciado d a 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å).

25