(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 019 413**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2020 PCT/IB2020/058333**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021 WO21048736**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2020 E 20771628 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025 EP 4028007**

(54) Título: **Tratamiento de la hidrosadenitis supurativa con un inhibidor de JAK**

(30) Prioridad:

11.09.2019 US 201962899133 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2025

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.00%)
66 Hudson Boulevard East
New York, New York 10001-2192, US

(72) Inventor/es:

FENSOME, ANDREW;
GERSTENBERGER, BRIAN STEPHEN y
OWEN, DAFYDD RHYS

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

Tratamiento de la hidrosadenitis supurativa con un inhibidor de JAK

Campo de la invención

La presente invención proporciona una composición para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto que tiene lesiones asociadas con la hidrosadenitis supurativa, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en las proteínas, y se clasifican a grandes rasgos en tirosina y serina/treonina cinasas. Una actividad cinasa inadecuada, provocada por una mutación, sobreexpresión o regulación inadecuada, regulación errónea o desregulación, así como sobreproducción o infraproducción de factores de crecimiento o citocinas se ha implicado en muchas enfermedades, incluidas, pero sin limitación, el cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos, y trastornos neurológicos y neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer. Una actividad cinasa inadecuada desencadena una serie de respuestas biológicas celulares que se relacionan con el crecimiento celular, diferenciación celular, función celular, supervivencia, apoptosis y movilidad celular implicadas en las enfermedades mencionadas y otras afines.

Por tanto, las proteínas cinasas han surgido como una importante clase de enzimas que sirven como dianas para la intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de proteínas tirosina·cinasa celulares (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) desempeña un papel central en la señalización de citocinas (Kisseleva *et al., Gene,* 2002, 285, 1; Yamaoka *et al. Genome Biology* 2004, 5, 253). Al unirse a sus receptores, las citocinas activan a JAK, que a continuación fosforila el receptor de la citocina, creando de este modo sitios de acoplamiento para las moléculas de señalización, en concreto, miembros de la familia de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT, *Signal Transducer and Activator of Transcription*) que, a la larga, conducen a la expresión génica. Se conocen numerosas citocinas que activan la familia JAK. Estas citocinas incluyen, la familia de interferones (IFN) (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23), familia de gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), familia de IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia de cadenas simples (EPO, GH, PRL, TPO), receptores tirosina·cinasa (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a proteínas G (AT1).

La hidrosadenitis supurativa (HS) es una enfermedad cutánea crónica, inflamatoria, recurrente y debilitante que suele presentarse después de la pubertad con lesiones dolorosas, profundas e inflamadas en las zonas del cuerpo portadoras de glándulas apocrinas. Zouboulis, C., *et al., Dermatology,* 231(2), pág.184-190 (2015). La HS presenta un curso clínico variable. Una de las principales características de la enfermedad es la aparición intertriginosa, aunque, también pueden verse afectadas otras zonas de la piel. Las zonas afectadas están en orden decreciente de frecuencia: inguinal, axilar, perineal y perianal, así como el pliegue submamario y/o intermamario en las mujeres, nalgas, monte de Venus, cuero cabelludo, zona detrás de las orejas y los párpados.

La prevalencia de la enfermedad autodeclarada es de aproximadamente el 1 % en Europa Occidental. El intervalo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 7,2 años. Las mujeres se ven afectadas entre 2 y 5 veces más que los hombres, y la enfermedad puede ser más común en personas negras que caucásicas. La gravedad de la enfermedad va de leve (lesiones localizadas) a grave (múltiples áreas de lesiones muy dispersas, incluidos conductos sinusales interconectados y cicatrices hipertróficas). El dolor, el drenaje y las limitaciones de la amplitud de movimiento debidas a las cicatrices pueden reducir la calidad de vida. Jemec, G. B., *New Eng. J. Med.,* 366: 158-64 (2012); Kimball, A., *et al., New Eng. J. Med.,* 375(5), pág. 422-434 (2016).

El dolor es una característica destacada de la HS, que se refleja en el conjunto recientemente definido de resultados básicos que se evaluarán en futuros ensayos. Thorlacius, L., *et al., Brit. J. Derm.,* 179(3), pág. 642-650 (2018). La mayoría de los pacientes valoraron su dolor en una escala de calificación numérica 11 (NRS 11, *Numerical Rating Scale-11*) que iba de 4/10 a 10/10 y lo describieron en varios momentos como caliente, ardiente, de presión y estiramiento, cortante, agudo, tenso, desgarrador, roedor, opresivo, palpitante y sordo. Lim y Oon (*Biologics: Targets and Therapy,* 2019, 13(1), pág. 53-78) describen cómo el adalimumab es el único medicamento biológico que ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para la HS, pero también considera otros agentes prometedores. Actualmente, el adalimumab es el único tratamiento médico aprobado para la HS moderada o grave. Se basa en dos ensayos multicéntricos de fase III de diseño similar (PIONEER I y PIONEER II) del adalimumab para la HS. Kimball, A., *et al., New Eng. J. Med.,* 375(5), pág. 422-434 (2016). Un total de 307 pacientes se inscribieron en PIONEER I, y 326 en PIONEER II. Las tasas de respuesta clínica [respuesta clínica a la hidrosadenitis supurativa (RCHiS)]: definida como una reducción de al menos el 50 % del número inicial de abscesos y nódulos inflamatorios, sin aumento de los números de abscesos o fístulas drenantes] en la semana 12 fueron

significativamente mayores en los grupos que recibieron el adalimumab semanalmente que en los grupos que recibieron placebo: 41,8 % frente a 26,0 % en PIONEER I (P = 0,003) y 58,9 % frente a 27,6 % en PIONEER II (P <0,001). Los pacientes que recibieron el adalimumab tuvieron una mejora significativamente mayor que los grupos de placebo en los resultados secundarios ordenados jerárquicamente (lesiones, dolor y la puntuación de Sartorius modificada para la gravedad de la enfermedad) en la semana 12 solo en PIONEER II. Kimball, A., *et al., ibid.* La principal diferencia entre los diseños de los estudios es que, en PIONEER I, los pacientes que recibían antibióticos orales para la HS debían haber detenido el tratamiento al menos 28 días antes del inicio del estudio; en PIONEER II, se permitió a los pacientes continuar el tratamiento con antibióticos (clase tetraciclina) en dosis estables.

Por tanto, un número significativo de pacientes (~40 %) con HS de moderada o grave no respondieron al tratamiento con adalimumab, por lo que sigue existiendo una necesidad insatisfecha de un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con HS moderada o grave. En el presente documento, se divulga el descubrimiento de que los compuestos y análogos que inhiben ciertas cinasas tales como JAK1, Tyk2/JAK1 y Tyk2 son útiles para tratar la HS. Por consiguiente, en el presente documento, se describen composiciones para usar en la reducción de la gravedad de los síntomas de la HS en un sujeto humano. Estas composiciones comprenden dichos compuestos que son eficaces para reducir el número y/o el tamaño de las lesiones inflamatorias (p. ej., nódulos, abscesos o fístulas drenantes), impedir su progresión o retrasar el desarrollo de nuevas lesiones.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]metanona o una sal farmacéutica de la misma.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1 H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]metanona a una dosis de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.

El beneficio clínico del tratamiento de acuerdo con la invención puede medirse, por ejemplo, mediante la puntuación de la respuesta clínica a la hidrosadenitis supurativa (RCHiS).

En algunas realizaciones, la composición para usar mejora eficazmente las puntuaciones de RCHiS.

La presente invención se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción, realizada únicamente a modo de ejemplo. La exposición que sigue a continuación y los ejemplos permitirán apreciar diversos aspectos de la invención.

Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a los mamíferos, animales de compañía o ganado.

Las expresiones "animal de compañía" o "animales de compañía" se refieren a los animales que se tienen como mascotas o animales domésticos. Entre los animales de compañía se incluyen los perros, gatos y roedores, incluidos los hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y pájaros.

El término "ganado" se refiere a los animales criados en un entorno agrícola para elaborar productos tales como alimentos o fibras, o por su trabajo. En algunas realizaciones, son aptos para ser consumidos por los mamíferos, por ejemplo, por los seres humanos. Entre los animales de cría se incluye el ganado vacuno, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluidos corderos y conejos, así como aves, tales como pollos, patos y pavos.

El término "tratar" o "tratamiento" significa aliviar los síntomas asociados a una enfermedad, trastorno o afección, o detener la progresión o el empeoramiento de dichos síntomas. Según la enfermedad y el estado del paciente, el término "tratamiento" como se utiliza en el presente documento puede incluir uno o más de tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. El tratamiento también puede incluir la administración de una formulación farmacéutica de la presente invención junto con otras terapias.

La expresión "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente para impedir o mejorar la gravedad del trastorno, al tiempo que se evitan los efectos secundarios adversos normalmente asociados a las terapias alternativas. La expresión "terapéuticamente eficaz" debe entenderse equivalente a la expresión "eficaz para el tratamiento, la prevención o la mejoría", y ambos se prevén para calificar la cantidad de cada agente para usar en la combiterapia que logrará el objetivo de mejorar la gravedad de la enfermedad, o del dolor u otro síntoma de la misma, y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí mismo, al tiempo que se evitan los efectos secundarios adversos normalmente asociados a las terapias alternativas.

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para usar en un "sujeto".

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto que tiene lesiones asociadas con la hidrosadenitis supurativa, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención proporciona además la composición para usar en donde dicha sal es la sal de ácido p-toluenosulfónico.

La invención también proporciona dicha composición para usar, en donde la puntuación de RCHiS del sujeto mejora tras el tratamiento.

La invención también proporciona dicha composición para usar, en donde la mediana del tamaño de las lesiones de hidrosadenitis supurativa del sujeto se reduce tras el tratamiento.

La invención también proporciona dicha composición para usar, en donde el dolor asociado a las lesiones de hidrosadenitis supurativa del sujeto se reduce tras el tratamiento.

La invención también proporciona dicha composición para usar, en donde el tiempo del sujeto para desarrollar nuevas lesiones de hidrosadenitis supurativa aumenta después del tratamiento.

La invención proporciona además una composición farmacéutica o veterinaria que comprende cualquier composición para usar establecida anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento o la prevención de la hidrosadenitis supurativa.

La invención también proporciona una composición para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto que tiene lesiones asociadas con la hidrosadenitis supurativa, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad eficaz para tratar un síntoma de hidrosadenitis supurativa en el sujeto.

La invención también proporciona la composición para usar, en donde dicha cantidad eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, o más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 mg/kg, en una dosis única o como dosis divididas administradas dos, tres o cuatro veces al día.

La invención también proporciona la composición para usar, en donde dicha cantidad eficaz es de aproximadamente 45 mg administrados una vez al día.

La invención también proporciona la composición para usar, en donde la sal es la sal de ácido *p*-toluenosulfónico.

En uso terapéutico para tratar trastornos en un mamífero, un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosa o intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas en la zona afectada. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de la piel o de órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, por ejemplo, ojos u oídos. También incluye la administración transdérmica para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma en supositorios. Las vías de administración preferidas son la oral, tópica y parenteral.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante métodos bien conocidos en la técnica, p. ej., mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de caramelos, levigado, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, liofilización o secado por pulverización.

Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más soportes farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan la transformación del compuesto activo en preparados, que pueden usarse con fines farmacéuticos. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables son generalmente conocidos por los expertos en la materia y, por tanto, están incluidos en la presente invención. Se describen tales excipientes y portadores, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences,* Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas también se pueden formular para la liberación controlada o para la liberación lenta.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito previsto, es decir, el control o el tratamiento de la HS. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para impedir, aliviar o mejorar los síntomas/signos de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado.

La cantidad de compuesto activo, que es el compuesto de la presente invención, en la composición farmacéutica y en la forma farmacéutica unitaria de la misma, puede variar o ajustarse ampliamente en función de la forma de administración, la potencia del compuesto en particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está comprendida en las capacidades de los expertos en la materia. En general, la cantidad de compuesto activo variará entre el 0,01 % y el 99 % en peso de la composición.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de dosis de compuesto activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal/día, aún más preferentemente de aproximadamente 0,3 a 1,5 mg/kg de peso corporal/día. Debe entenderse que las dosis pueden variar en función de las necesidades de cada sujeto y de la gravedad de los trastornos o enfermedades que se traten.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, tal como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis misma se puede dividir adicionalmente, p. ej., en una serie de administraciones diferenciadas poco espaciadas; tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

Además, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse por encima del nivel superior mencionado para alcanzar rápidamente la concentración plasmática deseada. Por otro lado, la dosis inicial puede ser inferior a la óptima y la dosis diaria puede aumentarse progresivamente en el transcurso del tratamiento en función de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también puede dividirse en múltiples dosis para su administración, p. ej., de dos a cuatro veces al día.

Los agentes adecuados para usar en combiterapia con un compuesto establecido en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en particular en el tratamiento de la enfermedad, incluyen: un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP); un antagonista de los leucotrienos (LTRA) tal como un antagonista de LTB4, LTC4, LTD_4, LTE_4, $CysLT_1$ o $CysLT_2$, p. ej., montelukast o zafirlukast; un antagonista de los receptores de la histamina, tal como un antagonista de los receptores de histamina de tipo 1 o un antagonista de los receptores de histamina de tipo 2, p. ej., loratidina, fexofenadina, desloratidina, levocetirizina, metapirileno o cetirizina; un agonista α1-adrenoceptor o un agonista α2-adrenoceptor, p. ej., fenilefrina, metoxamina, oximetazolina o metilnorefrina; un antagonista de los receptores muscarínicos M3, p. ej., tiotropio o ipratropio; un compuesto doble antagonista del receptor muscarínico M3/agonista β2; un inhibidor de PDE, tal como un inhibidor de PDE3, un inhibidor de PDE4 o un inhibidor de PDE5, p. ej., teofilina, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, ibudilast, cilomilast o roflumilast; cromoglicato sódico o nedocromil sódico; un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), tal como un inhibidor no selectivo (p. ej., aspirina o ibuprofeno) o un inhibidor selectivo (p. ej., celecoxib o valdecoxib); un glucocorticosteroide, p. ej., fluticasona, mometasona, dexametasona, prednisolona, budesonida, ciclesonida o beclametasona; un anticuerpo monoclonal antiinflamatorio, p. ej., infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab o mepolizumab; un agonista β2, p. ej., salmeterol, albuterol, salbutamol, fenoterol o formoterol, en particular un agonista β2 de acción prolongada; un antagonista de la intigrina, p. ej., natalizumab; un inhibidor de las moléculas de adhesión, tal como un antagonista de VLA-4; un antagonista de los receptores de cinina B_1 o B_2; un agente inmunodepresor, tal como un inhibidor de la vía IgE (p. ej., omalizumab) o ciclosporina; un inhibidor de la metaloproteasa de la matriz (MMP), tal como un inhibidor de MMP-9 o MMP-12; una taquicinina NK_1, antagonista de los receptores NK_2 o NK_3; un inhibidor de la proteasa, tal como un inhibidor de la elastasa, quimasa o cateopsina G; un agonista del receptor de adenosina A_{2a}; un antagonista del receptor de adenosina A_{2b}; un inhibidor de la urocinasa; un agonista de los receptores dopaminérgicos (p. ej., ropinirol), en particular un agonista del receptor D2 de la dopamina (p. ej., bromocriptina); un modulador de la vía NFκB, tal como un inhibidor de IKK; otro modulador de una vía de señalización de citocinas, tal como un inhibidor de la cinasa syk, p38 cinasa, SPHK-1 cinasa, Rho cinasa, EGF-R o MK-2; un agente mucolítico, mucocinético o antitusígeno; un antibiótico; un agente antivírico; una vacuna; una quimiocina; un bloqueante de los canales epiteliales de sodio (ENaC) o un inhibidor de los canales epiteliales de sodio (ENaC); un agonista del receptor de nucleótidos, tal como un agonista P2Y2; un inhibidor del tromboxano; niacina; un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO), p. ej., zileutón; un factor de adhesión, tal como VLAM, ICAM o ELAM; un antagonista del receptor CRTH2 (DP_2); un antagonista del receptor de la prostaglandina D_2 (DP1); un inhibidor de la prostaglandina D2 sintasa hematopoyética (HPGDS); interferón-β; un receptor humano soluble del TNF, p. ej., etanercept; un inhibidor de HDAC; un inhibidor de la fosfoinositotida 3-cinasa gamma (PI3Kγ); un inhibidor de la fosfoinositida 3-cinasa delta (PI3Kδ); un antagonista de los receptores CXCR-1 o CXCR-2; un inhibidor de IRAK-4; y un inhibidor de TLR-4 o TLR-9, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se mencionan específicamente y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales que se mencionan específicamente.

Síntesis química

Los compuestos para usar en la invención pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica. En particular, los compuestos para usar en la invención pueden prepararse por los procedimientos descritos haciendo referencia a las referencias de la técnica anterior en las que se han divulgado.

Para aquellos compuestos que inhiben Tyk2/JAK1 específicamente, incluida la [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona, los métodos preparativos se divulgan en la patente de EE. UU. n.º 9.663.526.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos se presentan simplemente para ilustrar la presente invención. El experto comprenderá que existen numerosos equivalentes y variaciones que no se ilustran, pero que siguen formando parte de las presentes enseñanzas.

Ejemplo 1

Respuesta clínica a la hidrosadenitis supurativa (RCHiS)

Este estudio se está llevando a cabo para proporcionar datos sobre la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del agente terapéutico examinado en el tratamiento oral de la HS moderada o grave. El estudio tendrá una duración máxima de aproximadamente 26 semanas. Incluye un período de cribado de hasta 6 semanas, un período de dosificación de 16 semanas y un período de seguimiento de 4 semanas. El estudio contará con un total de aproximadamente 192 participantes (de los que se espera que 156 lo completen). Tras el período de cribado, los participantes que cumplan los criterios de elegibilidad en la consulta inicial serán asignados a 1 de 6 tratamientos. Se investigará un nivel de dosis oral de cada agente terapéutico [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona (45 mg una vez al día) y (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (400 mg una vez al día) o placebo equivalente en una proporción de 3:1. Para el análisis, se combinarán los grupos de placebo para obtener una proporción final de PI:placebo de 1:1:1:1 para cada PI y placebo. La cantidad de participantes inscritos que no respondan adecuadamente al anti-TNF no será superior al 30 %. Se estratificará a los participantes según respondan o no inadecuadamente al anti-TNF.

Adicionalmente, no más del 20 % de los participantes inscritos podrán entrar en el estudio en un contexto de tratamiento concomitante con antibiótico oral para el tratamiento de la HS; la pauta posológica (dosis y frecuencia) debe haber sido estable durante al menos 8 semanas (56 días) antes de la consulta inicial (Día 1) y debe permanecer estable durante toda la participación en el estudio. Los antibióticos tomados "según necesidad" (PRN) no se consideran una dosis estable. Se estratificará a los participantes en función de si siguen o no un tratamiento concomitante con antibiótico. El conjunto de estudios de toxicología crónica realizado para cada compuesto respalda la duración prevista del tratamiento en el estudio, que es de 16 semanas. La respuesta clínica de la hidrosadenitis supurativa, que es el criterio de valoración principal utilizado, se define como:
al menos una reducción del 50 % en el número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) en relación con el valor basal, y ningún aumento en el número de abscesos ni en el de fístulas drenantes.

Ejemplo 2

Recuento de lesiones

Se contará el número de nódulos inflamatorios y no inflamatorios, abscesos, fístulas drenantes y no drenantes y cicatrices hipertróficas, así como la ubicación física (axila derecha/izquierda, inframamaria derecha/izquierda, intermamaria, nalga derecha/izquierda, pliegue inguino-crural derecho/izquierdo, perianal, perineal, otras) de acuerdo con las normas de la técnica.

Ejemplo 3

Recuento de abscesos

Se contará el número de abscesos (fluctuantes, con o sin drenaje, sensibles o dolorosos) en cada una de las regiones según lo definido anteriormente.

Ejemplo 4

Recuento de nódulos inflamatorios

Se contará el número de nódulos inflamatorios (sensibles, eritematosos, lesión de granuloma piógeno) en cada una de las regiones según lo definido anteriormente.

Ejemplo 5

Recuento de fístulas

Se contará el número de fístulas (conductos sinusales, con comunicaciones con la superficie de la piel, que drenan líquido purulento) en cada una de las regiones según lo definido anteriormente.

Ejemplo 6

Estadificación de Hurley

La estadificación de Hurley se define del siguiente modo:

Fase I: formación de abscesos, individuales o múltiples, sin conductos sinusales y cicatrización.

Fase II: uno o más abscesos recurrentes ampliamente separados con formación de conductos y cicatrización (cicatrices).

Fase III: múltiples conductos y abscesos interconectados en toda la zona, con afectación difusa o casi difusa.

La estadificación de Hurley se realizará según el método habitual de la técnica.

Ejemplo 7

Escala de Sartorius modificada

La puntuación de Sartorius modificada se calcula contando las lesiones en las 12 regiones anatómicas siguientes: axila izquierda, axila derecha, zona sub/inframamaria izquierda, zona sub/inframamaria derecha, zona intermamaria, nalga izquierda, nalga derecha, pliegue inguino-crural izquierdo, pliegue inguino-crural derecho, zona perianal, zona perineal, otras. Para cada región anatómica, calcular la puntuación regional de Sartorius del siguiente modo:

Región anatómica afectada: 3 puntos por región afectada (es decir, cualquier número de lesiones en esta región anatómica >0; si no, 0 puntos).

Número y puntuación de las lesiones (abscesos, nódulos, fístulas, cicatrices): 2 puntos por cada nódulo (inflamatorio y no inflamatorio), 4 puntos por cada absceso, 4 puntos por cada fístula (drenante y no drenante), 1 punto por cada cicatriz hipertrófica, 1 punto por cada "otra".

Distancia más larga entre 2 lesiones relativas (es decir, 0 si no hay lesión activa; 2 si la distancia más larga entre 2 lesiones relevantes o el tamaño <50 mm; 4 si la distancia más larga entre 2 lesiones relevantes o tamaño ≥50 mm y <100 mm; 6 si la distancia más larga entre 2 lesiones relevantes o el tamaño ≥100 mm.

Lesiones claramente separadas por piel normal en cada región: si todas las lesiones están claramente separadas por piel de aspecto normal, 0 puntos; 6 puntos en caso contrario.

La puntuación de Sartorius modificada total es la suma de las 12 puntuaciones regionales.

Ejemplo 8

Evaluación del eritema

Se evaluará el grado global de eritema para cada región anatómica afectada por la HS utilizando una escala ordinal de cuatro puntos que está entre 0 (sin enrojecimiento), 1 (coloración rosa tenue, pero perceptible), 2 (coloración roja moderada) o 3 (coloración muy roja o roja brillante).

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto que tiene lesiones asociadas con la hidrosadenitis supurativa, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento reduce los nódulos inflamatorios, los abscesos y las fístulas drenantes según la medición de la puntuación de la RCHiS del sujeto.

3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento reduce la mediana del tamaño de las lesiones de hidrosadenitis supurativa del sujeto.

4. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento aumenta el tiempo del sujeto para desarrollar nuevas lesiones de hidrosadenitis supurativa.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa en un sujeto humano que tiene lesiones asociadas con la hidrosadenitis supurativa, comprendiendo la composición [(1S)-2,2-difluorociclo-propil][(1R,5S)-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su administración en una cantidad eficaz para tratar un síntoma de la hidrosadenitis supurativa en el sujeto.

6. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha cantidad eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, en una dosis única o como dosis divididas administradas dos, tres o cuatro veces al día.