



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 041**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **06017469 .5**
86 Fecha de presentación : **13.06.1994**
87 Número de publicación de la solicitud: **1738753**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54 Título: **Nuevos tratamientos que utilizan derivados de fenetilamina.**

30 Prioridad: **28.06.1993 US 83848**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2008

73 Titular/es: **Wyeth**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US

72 Inventor/es: **Rudolph, Richard Leslie;**
Derivan, Albert Thomas;
Muth, Eric Anthony y
Upton, Gertrude Virginia

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 304 041 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

Nuevos tratamientos que utilizan derivados de fenetilamina.

5 **Antecedentes de la invención**

Los principios activos de la presente invención incluyen (1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol), o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, que son conocidos generalmente como venlafaxina y sus análogos. La venlafaxina se describe en la patente US nº 4.535.186 (Husbands *et al.*), y se ha comunicado previamente que es útil como antidepresivo. La patente US nº 4.535.186 y la patente US nº 5.043.460 describen la producción de venlafaxina y de sus análogos. En el contexto de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, se entiende que la utilización de venlafaxina incluye la base libre y las formas de sales de venlafaxina, farmacéuticamente aceptables, el racemato y sus enantiómeros individuales, y los análogos de venlafaxina, tanto en forma de racematos como de sus enantiómeros individuales.

Se ha demostrado que la venlafaxina es un potente inhibidor de la captación de monoaminas neurotransmisoras, un mecanismo asociado a la actividad antidepresiva clínica. Debido a su estructura novedosa, la venlafaxina presenta un mecanismo de acción diferente al de otros antidepresivos disponibles, tales como los antidepresivos tricíclicos desipramina, nortriptilina, protriptilina, imipramina, amitriptilina, trimipramina y doxepina.

Se cree que el mecanismo de acción de la venlafaxina está relacionado con una potente inhibición de la captación de las monoaminas neurotransmisoras serotonina y noradrenalina. En menor medida, la venlafaxina también inhibe la recaptación de dopamina, pero no ejerce actividad inhibitoria sobre la monoamino-oxidasa. La O-desmetilvenlafaxina, el principal metabolito de la venlafaxina en los seres humanos, presenta un perfil farmacológico similar. Se ha predicho que la capacidad de la venlafaxina para inhibir la captación de noradrenalina y serotonina (5-HT) le permitirá exhibir una eficacia comparable o superior a la de los antidepresivos tricíclicos (Stuart A. Montgomery, M.D., *J. Clin. Psychiatry*, 54:3, marzo 1993).

A diferencia de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos, la venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores está asociada a los diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares observados con los fármacos antidepresivos tricíclicos.

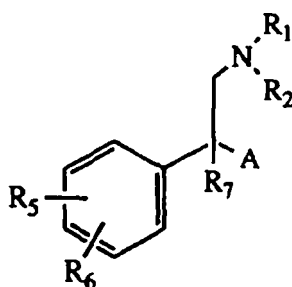
35 **Descripción de la invención**

Según la presente invención, se proporciona la utilización de un compuesto de la invención (tal como se define a continuación en la presente memoria) para preparar un medicamento para el tratamiento, la prevención o el control del trastorno por estrés posttraumático. Los medicamentos están indicados para su utilización en mamíferos, preferentemente en los seres humanos. La base fisiológica para el tratamiento del trastorno reside en la capacidad de la venlafaxina para inhibir las monoaminas neurotransmisoras.

La venlafaxina y sus análogos pueden utilizarse para el tratamiento del trastorno por estrés posttraumático (TEP), que puede aparecer tras la exposición a situaciones de estrés intenso tales como combate, accidentes, asaltos y desastres naturales. El TEP está caracterizado porque presenta síntomas de exceso del estado de alerta, trastornos del sueño, sentimiento de culpa del superviviente, problemas de concentración y de memoria, evitación de recordatorios y rememoración de acontecimientos traumáticos, ensueños o imágenes intensas, y pesadillas recurrentes.

Aunque el tratamiento del TEP consiste fundamentalmente en técnicas de relajación orientadas a aliviar los síntomas de exacerbación del estado de alerta y de ansiedad, los antidepresivos, incluidos los inhibidores de la captación de serotonina, contribuyen a la recuperación del paciente.

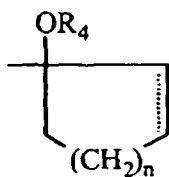
La utilización según la presente invención implica la preparación de un medicamento a partir de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención son fenetilaminas sustituidas. Los compuestos de la presente invención son los que presentan la fórmula estructural siguiente:



ES 2 304 041 T3

en la que A es un grupo de fórmula

5



10

en la que

15

la línea de puntos representa una insaturación opcional;

R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, o alcanóilo de 2 a 7 átomos de carbono;

25

R_5 y R_6 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 7 átomos de carbono, ciano, nitro, alquilmercapto de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 7 átomos de carbono, halo, trifluorometilo o, cuando están unidos, metileno-dioxi;

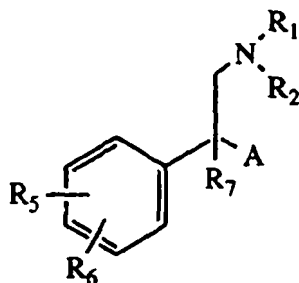
R_7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

30

o una sal de los mismos, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos preferidos son los de fórmula:

35



40

45

50

en la que

A es como se ha definido anteriormente;

55

R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

60

R_5 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, cloro, bromo, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_6 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, cloro, bromo, trifluorometilo o alcanoiloxi de 2 a 3 átomos de carbono;

65

R_7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

ES 2 304 041 T3

Los compuestos más preferidos son aquellos en los que R₅ y R₆ están en las posiciones meta o para, y n es 2.

Resultan de particular interés los compuestos 1-[(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol y 1-[(2-dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol y los enantiómeros y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Se ha comprobado que los compuestos en los que R₄ es formilo o alcanofilo de 2 a 7 átomos de carbono no son tan potentes como los derivados correspondientes que portan un grupo hidroxilo libre. Sin embargo, para el tratamiento a largo plazo, los derivados aciloxi actuarán como profármacos, debido a que el grupo acilo se elimina *in vivo* bien por hidrólisis ácida en el estómago o bien por vía enzimática.

Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de los compuestos básicos de la presente invención se forman habitualmente por reacción de la base libre con una cantidad equivalente de cualquier ácido que forme una sal no tóxica. Los ejemplos de ácidos son ácidos inorgánicos u orgánicos, incluidos clorhídrico, bromhídrico, fumárico, maleico, succínico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, acético, cítrico, oxálico, y ácidos similares. Para la administración parenteral resulta preferida la utilización de sales hidrosolubles, aunque tanto la base libre como las sales farmacéuticamente aceptables resultan adecuadas para la administración oral o parenteral de los agentes antidepresivos de la presente invención. El sustituyente halo representado por R₅ o R₆ tiene por objeto incluir los sustituyentes de cloro, bromo, yodo o fluoro.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas con los compuestos de la presente invención. El principio activo puede mezclarse para formar cualquiera de las formas farmacéuticas habituales para la administración oral, incluidos comprimidos, cápsulas y preparaciones líquidas tales como elixires y suspensiones que contienen varias sustancias colorantes, saborizantes, estabilizantes y enmascaradoras del sabor. Para la preparación de las formas farmacéuticas orales, el principio activo puede mezclarse con varios materiales habituales en el prensado de comprimidos, tales como almidón, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa y fosfato dicálcico, para facilitar el procedimiento de prensado o de encapsulación. El estearato de magnesio, como aditivo, proporciona una función lubricante útil cuando así se desea.

Los principios activos pueden disolverse o suspenderse en un excipiente líquido estéril aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril, o una mezcla de ambos. Preferentemente, el excipiente líquido es adecuado para la inyección parenteral. Cuando el principio activo es suficientemente soluble, puede disolverse en solución salina normal como excipiente; si es demasiado insoluble para ello, a menudo puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o polietilenglicol. El propilenglicol acuoso que contiene de 10 a 75% de glicol en peso es generalmente adecuado. En otros casos pueden prepararse otras composiciones dispersando el principio activo finamente dividido en solución acuosa de almidón o carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite adecuado, por ejemplo, aceite de cacahuete. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden utilizarse para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, comprimidos o cápsulas. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo; las formas de dosis unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, o viales o ampollas. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula, oblea o comprimido, por sí mismos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de dichas dosis en forma envasada. La cantidad del principio activo en una dosis unitaria de la composición puede variarse o ajustarse desde 2 mg o menos hasta 50 mg o más, en función de las necesidades particulares y de la actividad del principio activo. La dosis oral habitual de venlafaxina recomendada para los seres humanos puede situarse entre aproximadamente 75 y aproximadamente 200 mg/día, y esta dosis puede administrarse en dos o tres dosis separadas, preferentemente con alimentos si se administra por vía oral. Una dosis diaria máxima recomendada para los seres humanos sería aproximadamente 375 mg, si bien el experto en la materia apreciará que la dosis según la presente invención será determinada por las circunstancias particulares de cada caso.

El experto en la materia apreciará asimismo que las vías para la administración de los compuestos de la presente invención pueden variar significativamente. Aparte de otras administraciones por vía oral, pueden ser preferidas las composiciones de liberación sostenida. Otras vías aceptables pueden incluir, sin limitarse a las mismas, inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales, implantes subdérmicos, así como las administraciones por vía bucal, sublingual, transdérmica, tópica, rectal, vaginal e intranasal. También pueden utilizarse sistemas de administración bioerosionables, no bioerosionables, biodegradables y no biodegradables.

Deberá entenderse asimismo que la presente invención tiene por objeto incluir todos los métodos y razones para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático, preferentemente en los seres humanos. En el contexto de la presente invención, deberá entenderse que el tratamiento de estas afecciones y trastornos incluye todas las medidas profilácticas, terapéuticas, inhibitorias de la progresión, paliativas, de mantenimiento, curativas u otros tratamientos, pautas o administraciones de venlafaxina, o que incluyen la misma, que dan lugar a los efectos deseados en el mamífero que recibe la venlafaxina.

El ejemplo siguiente se proporciona para demostrar la utilización de la venlafaxina en el tratamiento de la obesidad. (No forma parte de la invención reivindicada). Este ejemplo es únicamente ilustrativo.

ES 2 304 041 T3

Prueba de reducción de la obesidad

Se realizó una comparación aleatorizada, con doble ocultación, de cápsulas de venlafaxina y de placebo como tratamiento de la obesidad en pacientes externos no deprimidos. La prueba se realizó durante un período de diez (10) semanas con 98 personas con edades entre 18 y 65 años, que recibieron la medicación en un contexto de doble ocultación (50 recibieron venlafaxina, y 48 recibieron un placebo). Cada participante en la comparación tenía un peso de más del 20%, pero menos del 100%, por encima del valor de la media ajustada para el sexo, la altura y la estructura ósea de acuerdo con la Tabla Metropolitana de Alturas y Pesos de 1983. Las mujeres en edad fértil que participaron en la comparación habían pasado una prueba del embarazo con resultados negativos, y aceptaron utilizar medios anticonceptivos aceptables desde el punto de vista médico durante todo el período de la comparación.

La dosis inicial de venlafaxina fue de 25 mg a la hora de acostarse en el día 1 del estudio. Después se incrementó la dosis de 50 mg/día a 150 mg/día hasta el día 14 del estudio. En el día 15 del estudio se aumentó la dosis hasta 225 mg/día (3 comprimidos 3 veces al día), y se continuó con esta dosis durante el resto de los 70 días del estudio. Los pacientes en ambos grupos recibieron asimismo instrucciones para disminuir el consumo de alimentos en un 20% y para aumentar el ejercicio en la misma medida. Estas directrices se impartieron para normalizar las instrucciones referentes a la dieta y para tratar de evitar que los pacientes comenzasen dietas o programas de ejercicios “de choque”. No se prescribió una dieta específica.

Se llevaron a cabo comparaciones entre los grupos relativas a los cambios, desde el inicio, en el peso y en el índice de masa corporal. El índice de masa corporal se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de masa corporal} = \frac{\text{Peso (libras)} \times 100}{\text{Altura (pulgadas)} \times \text{Altura (pulgadas)}}$$

Resultados de la prueba de reducción de la obesidad

El grupo que recibió venlafaxina demostró disminuciones sistemáticas, estadísticamente significativas, en la media del peso y en la media del porcentaje desde el inicio a partir de la semana 1. De forma global, la media de la disminución en peso corporal del grupo con venlafaxina en la semana 10 fue 7,5 libras (3,4 kg), con una media de la disminución en porcentaje a partir del inicio de 3,6%. En contraposición, la media de la disminución en peso corporal del grupo con placebo en la semana 10 fue 1,3 libras (0,59 kg) con una media de la disminución en porcentaje a partir del inicio de 0,7%. La evaluación del índice de masa corporal para la venlafaxina también demostró una pauta de disminuciones similares a las disminuciones del peso.

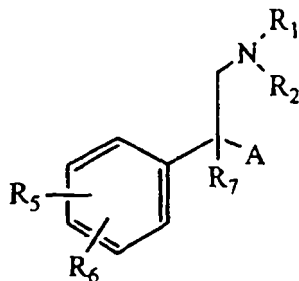
REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto que presenta la fórmula

5

10

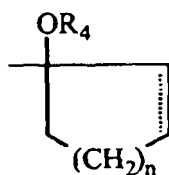
15



en la que A es una fracción de fórmula

20

25



30

en la que

la línea de puntos representa una insaturación opcional;

35

R₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

40

R₄ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, o alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono;

R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiilo de 2 a 7 átomos de carbono, ciano, nitro, alquilmecapto de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 7 átomos de carbono, halo, trifluorometilo o, cuando están unidos, metileno-dioxi;

45

R₇ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento destinado al tratamiento del trastorno por estrés postraumático.

50

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que

R₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

55

R₂ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R₅ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, cloro, bromo, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

60

R₆ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, cloro, bromo, trifluorometilo, o alcanoiilo de 2 a 3 átomos de carbono; y

R₇ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

65

3. Utilización según la reivindicación 2, en la que R₅ y R₆ están en las posiciones meta o para, y n es 2.

ES 2 304 041 T3

4. Utilización según la reivindicación 2, en la que el compuesto es el 1-[(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil] ciclohexanol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 5. Utilización según la reivindicación 2, en la que el compuesto es el 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil] ciclohexanol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la dosis diaria de dicho compuesto o sal está comprendida en el intervalo de 50 mg/día a 375 mg/día.

10 7. Utilización según la reivindicación 4, en la que la dosis diaria de dicho compuesto o sal es de 75 mg/día a 200 mg/día.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65