

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 080**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/00** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2002 E 10075520 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2322225**

54 Título: **Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina-serotonina para el tratamiento del síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor**

30 Prioridad:

**05.11.2001 US 14149**

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

**09.12.2013**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**RAO, SRINIVAS G. y  
KRANZLER, JAY D.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 433 080 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 selectivos de la recaptación de norepinefrina-serotonina para el tratamiento del síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores duales de la recaptación de serotonina/ norepinefrina no tricíclicos para usar en el tratamiento del síndrome de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y el dolor.

### Antecedentes de la invención

10 El síndrome de fibromialgia (SFM) es la causa más frecuente de dolor crónico y generalizado, y se estima que afecta a un 2-4 % de la población. SFM se caracteriza por una percepción generalizada potenciada de estímulos sensoriales. Los pacientes con SFM muestran anomalías en la percepción del dolor en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua) e hiperalgesia (mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos). El síndrome, según los criterios definidos por American College of Rheumatology, implica la presencia de dolor durante más de 3 meses en los cuatro cuadrantes del cuerpo, así como a lo largo de la columna vertebral. Además, el dolor se produce en 11 de los 18 "puntos blandos" por palpación., Otros síntomas asociados incluyen fatiga, sueño no reparador y dificultades de memoria.

15 El síndrome de fatiga crónica (SFC) es un trastorno debilitante que se caracteriza por cansancio o fatiga profundos. Los pacientes con SFC se pueden agotar con un ligero esfuerzo físico, y con frecuencia deben funcionar a un nivel de actividad considerablemente menor que su capacidad antes de la aparición de la enfermedad. Además de la característica definitoria de la fatiga, los pacientes con SFC generalmente informan de diversos síntomas inespecíficos, como debilidad, dolores y achaques musculares, sueño excesivo, malestar general, fiebre, dolor de garganta, nódulos linfáticos blandos, problemas de memoria y/o concentración mental, insomnio y depresión. Al igual que los pacientes con SFM, los pacientes con SFC sufren de trastornos del sueño, sensibilidad localizada, y se quejan de dolor difuso y fatiga.

20 Hay dos criterios utilizados para el diagnóstico de SFC. Los criterios establecidos por los Centros de EE.UU. para el Control y Prevención de Enfermedades incluyen fatiga sin explicación médica de al menos seis meses de duración, que es de nueva aparición, no un resultado de esfuerzo continuado y no se alivia considerablemente con el reposo, y una reducción sustancial de los niveles previos de actividad. Además, el diagnóstico implica la determinación de la presencia de cuatro o más de los siguientes síntomas – trastornos de la memoria subjetiva, ganglios linfáticos sensibles, dolor muscular, dolor articular, dolor de cabeza, sueño no reparador y malestar post-esfuerzo (> 24 horas). Reid et al, 2000, British Medical Journal 320: 292-296. Los criterios diagnósticos de Oxford incluyen fatiga severa e incapacitante de al menos seis meses de duración, que afecta tanto el funcionamiento físico como mental, y la fatiga está presente más del 50 % del tiempo. Además, el diagnóstico implica la determinación de la presencia de otros síntomas, particularmente mialgias, y trastornos del humor y del sueño. Reid et al, 2000, British Medical Journal 320: 292-296.

25 Debido a su sintomatología común, se cree que SFM y SFC están relacionados. Sin embargo, manifiestan diferentes síntomas principales. Mientras que el dolor es el síntoma principal informado por los pacientes con SFM, la fatiga es el síntoma principal informado por los pacientes con SFC. Teniendo en cuenta la relación entre ellas, estas dos indicaciones han sido tratadas con los mismos medicamentos. Algunos medicamentos comunes actualmente empleados para tratar SFC y/o SFM incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, hipnóticos, inmunosupresores, otros diversos medicamentos prescritos, y una gran variedad de medicamentos sin receta. Si bien se utiliza una amplia variedad de medicamentos en pacientes con SFM y SFC, ningún agente farmacológico o combinación de agentes son eficaces en el tratamiento de cualquiera de estos trastornos. Así, debido a la falta de regímenes de tratamiento eficaces para SFM y/o SFC, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos.

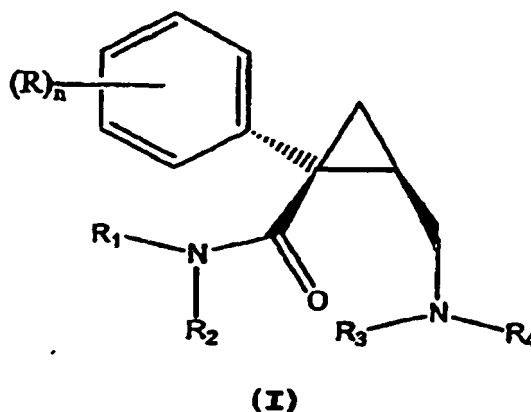
30 El dolor se asocia con diferentes enfermedades o lesiones subyacentes. El dolor puede ser agudo o crónico. El dolor crónico o intratable a menudo se soporta durante muchos años o décadas. Los pacientes que sufren de dolor crónico a menudo desarrollan problemas emocionales que pueden conducir a la depresión y, en el peor de los casos, al intento de suicidio. El dolor de larga duración a menudo se produce sobre todo en las articulaciones, músculos, tejido conectivo y espalda. Sólo en los Estados Unidos el dolor crónico provoca una pérdida de más de 250 millones de días laborables por año. Se considera que un paciente tiene dolor crónico cuando las quejas del mismo duran más de seis meses. En el curso del tiempo, el dolor crónico puede formar un síndrome clínico independiente.

35 La mayoría de los agentes analgésicos en uso hoy en día no son siempre eficaces, pueden producir graves efectos secundarios y pueden ser adictivos. Por lo tanto, existe una demanda de agentes analgésicos más activos con efectos secundarios y toxicidad disminuidos, y que no sean adictivos. El analgésico ideal debería reducir la conciencia del dolor, producir analgesia en una amplia gama de tipos de dolor, actuar de manera satisfactoria si se administra por vía oral o parenteral, producir efectos secundarios mínimos o ninguno, y estar libre de tendencia a producir tolerancia y dependencia del fármaco.

**Resumen de la invención**

5 La presente invención proporciona un inhibidor dual de la recaptación de serotonina norepinefrina no tricíclico (IRSN NE > 5-HT) que inhibe la recaptación de norepinefrina a una extensión que inhibe la recaptación de serotonina (5-HT), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en el tratamiento del síndrome de fibromialgia (SFM), síndrome de fatiga crónica (SFC) y/o dolor, y/o los síntomas fisiológicos asociados con SFM y/o SFC, en un mamífero;

en el que el IRSN NE > 5-HT tiene una proporción de inhibición de NE:5-HT en el intervalo de 1,1:1 a 10:1 y es un compuesto de fórmula (I):



10 o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que, R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, nitro, amino, o amino sustituido;

n es 1 o 2;

15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente;

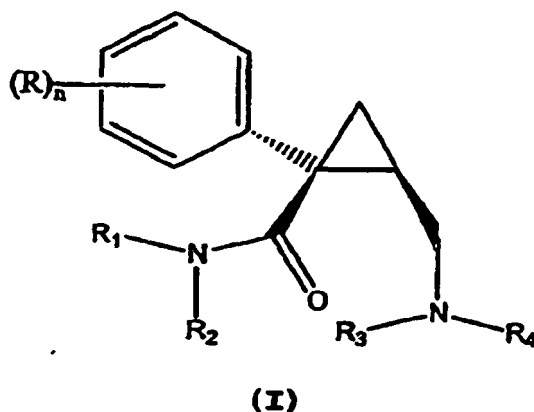
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o

20 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente; y

en el que el IRSN NE > 5-HT es para administración al mamífero conjuntamente con neurontina, pregabalina, L-DOPA, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, anfetamina, valium o trazodona.

25 La invención también proporciona el uso de un inhibidor dual de la recaptación de serotonina norepinefrina no tricíclico (IRSN NE > 5-HT) que inhibe la recaptación de norepinefrina en un grado que inhibe la recaptación de serotonina (5-HT), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de fibromialgia (SFM), síndrome de fatiga crónica (SFC) y/o dolor, y/o los síntomas fisiológicos asociados con SFM y/o SFC, en un mamífero;

30 en el que el IRSN NE > 5-HT tiene una proporción de inhibición de NE:5-HT en el intervalo de 1,1:1 a 10:1 y es un compuesto de fórmula (I):



o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que, R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, nitro, amino o amino sustituido;

n es 1 o 2;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente; y

15 en el que el IRSN NE > 5-HT es para administración al mamífero conjuntamente con neurontina, pregabalina, L-DOPA, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, anfetamina, valium, o trazodona.

20 Los compuestos inhibidores duales de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) que son útiles para tratar SFM y/o SFC y/o síntomas asociados con ello y/o dolor se caracterizan por una estructura no tricíclica e inhiben la recaptación de norepinefrina a una extensión mayor de la que inhiben la recaptación de serotonina (referida en adelante como "compuestos IRSN NE > 5-HT"). Un ejemplo particular de un compuesto IRSN NE > 5-HT tal es milnaciprán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se proporciona en la presente divulgación un kit que comprende compuesto IRSN NE > 5-HT envasado en asociación con instrucciones que enseñan los usos del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones. El kit puede contener el compuesto IRSN NE > 5-HT envasado en forma de dosificación unitaria. Puede estar incluido en el kit un compuesto NE > 5-HT. Un ejemplo particular de compuesto IRSN NE > 5-HT es milnaciprán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se piensa que SFM, SFC y/o dolor tratados por los usos de la invención pueden estar asociados con depresión.

En los usos de la invención, el mamífero puede ser un ser humano.

Se piensa que la proporción de inhibición de NE:5-HT puede estar en el intervalo de 2:1 a 5:1.

30 El IRSN NE > 5-HT puede tener efectos postsinápticos limitados, tales como la K<sub>i</sub> en cada uno de los sitios adrenérgicos y colinérgicos es mayor de 500 nanomolar (nM).

35 El IRSN NE > 5-HT de la invención puede ser milnaciprán, o un estereoisómero del mismo, una mezcla de formas estereoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El milnaciprán puede ser para administración en una dosis desde 25 mg/día hasta 400 mg/día. El milnaciprán puede ser para administración en una dosis desde 100 mg/día hasta 250 mg/día. Adicionalmente, el milnaciprán puede ser para administración una o más veces por día.

El IRSN NE > 5-HT y el/los compuesto(s) administrado(s) conjuntamente de la invención se pueden formular en una formulación de dosificación de liberación controlada.

El IRSN NE > 5-HT de la invención puede tener propiedades antagonistas de receptores NMDA.

- 5 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable, (b) una cantidad anti-SFM, anti-SFC, o anti-dolor efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 7 y (c) neurontina, pregabalina, L-DOPA, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, anfetamina, valium, o trazodona.

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

#### Abreviaturas

	SFC	Síndrome de fatiga crónica
	SFM	Síndrome de fibromialgia
10	5-HT	Serotonina
	IERN	Inhibidores específico de la recaptación de la norepinefrina
	NE	Norepinefrina
	NMDA	N-metil D-aspartato
	MAINE	Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos
15	IERS	Inhibidor específico de la recaptación de la serotonina
	ADT	Antidepresivos tricíclicos
	IRSNs	Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina

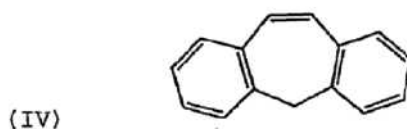
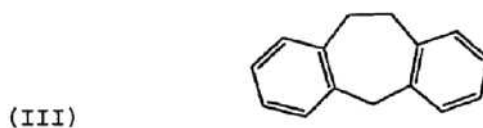
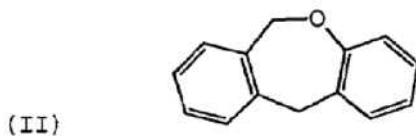
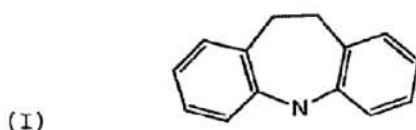
#### Definiciones

- 20 El término " compuesto inhibidor dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina" o IRSN se refiere a la clase bien reconocida de compuestos antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de la serotonina y la norepinefrina. Compuestos comunes IRSN incluyen, pero no se limitan a, venlafaxina, duloxetine y milnacipran.

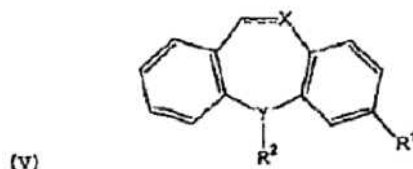
Los términos "IRSN NE 5-HT " y "IRSN NF> 5-HT" se refieren a subclases particulares de compuestos IRSN que son útiles en los procedimientos de la presente invención, como se describirá con más detalle en este documento.

#### Tratamiento de SFM, SFC y/o dolor

- 25 La presente invención proporciona compuestos para usar en el tratamiento de SFM, SFC y dolor. Los compuestos son "compuestos IRSN NE 5-HT", que inhiben más la recaptación de norepinefrina que la de serotonina. Los compuestos NE 5-HT de la invención excluyen compuestos que pertenecen a la clase distinta de compuestos antidepresivos comúnmente referidos en la técnica como antidepresivos tricíclicos o ADT. Los compuestos de la presente invención se refieren como "compuestos "IRSN NE> 5-HT".
- 30 Los antidepresivos tricíclicos (ADT) son una clase bien conocida de antidepresivos que se caracterizan por una estructura de anillo tricíclico de dibenz [b,e] azepina (estructura I), dibenz [b,e] oxepina (estructura II), dibenz [a,d] cicloheptano (estructura III) o dibenz [a,d] ciclohepteno (estructura V). Estos diferentes anillos se describen a continuación:



5 Los TCA están normalmente sustituidos en la posición 1 del anillo tricíclico con alquilaminas o alquilidenaminas, y pueden incluir sustituyentes adicionales (normalmente en los grupos benzo). Muchos TCA comunes, que incluyen imipramina, desipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina, ciclobenzaprina y protriptilina se caracterizan por la fórmula general (V), que se indica a continuación:



en la que:

X es O o C;

Y es N o C;

10 R<sup>1</sup> es H o Cl;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, = CH(CH<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, = CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> y - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>2</sub> y

la línea de puntos representa un enlace simple o un doble enlace.

15 Los compuestos IRSN NE 5-HT de la invención excluyen compuestos clasificados como antidepresivos tricíclicos, y por lo tanto excluyen compuestos caracterizados por las estructuras anteriormente descritas de núcleos tricíclicos fusionados de las estructuras (I), (II), (III), y (IV).

Como se menciona anteriormente, los compuestos IRSN NE 5-HT de la invención incluyen compuestos que inhiben la recaptación de la norepinefrina en mayor medida que la de serotonina.

20 Los compuestos son compuestos IRSN NE> 5-HT, es decir, compuestos que inhiben la recaptación de norepinefrina en mayor medida que la de serotonina. Tales compuestos IRSN NE> 5-HT tienen generalmente un NE: 5-HT en el intervalo de aproximadamente 1,1-100:1. Es decir, tales compuestos IRSN NE> 5-HT son al menos aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 veces más eficaces en inhibir la recaptación de norepinefrina que la recaptación de serotonina. Los compuestos IRSN NE> 5-HT, que tienen una proporción NE: 5-HT en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1, pueden ser particularmente eficaces.

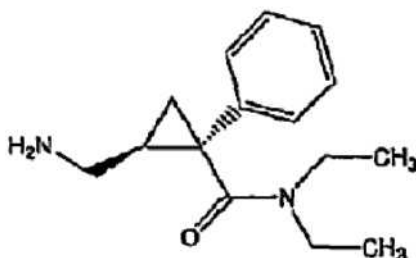
Varias técnicas se conocen en la técnica para determinar la NE: 5-HT de un IRSN en particular. En una realización, la relación se puede calcular a partir del valor  $IC_{50}$  para la inhibición de la recaptación de NE y 5-HT. Por ejemplo, se ha informado que para milnacipran el  $IC_{50}$  para la recaptación de norepinefrina es 100 nM, mientras que el  $IC_{50}$  para la inhibición de la recaptación de serotonina es 200 nM. Véase Moret et al., 1985, *Neuropharmacology* 24 (12):1211-1219; Palmier et al., 1989, *Eur. J. Clin Pharmacol* 37:235-238. Por lo tanto, la relación de inhibición de la recaptación de NE: 5-HT para milnacipran basada en estos datos es 2:1. Por supuesto, otros valores IC, tales como  $IC_{25}$ ,  $IC_{75}$ , etc. se podrían utilizar, siempre y cuando se compare el mismo valor de IC para norepinefrina y para serotonina. Las concentraciones necesarias para alcanzar el grado deseado de inhibición (es decir, el valor IC) se pueden calcular utilizando técnicas conocidas ya sea in vivo o in vitro. Véase Sanchez et al., 1999, *Cellular and Molecular Neurobiology* 19(4): 467-489; Turcotte et al., 2001, *Neuropsychopharmacology* 24(5):511-521; Moret et al., 1985, *Neuropharmacology* 24 (12): 1211-1219; Moret et al., 1997, *J. Neurochem.* 69(2):815-822; Bel et al., 1999, *Neuropsychopharmacology* 21(6): 745-754; y Palmier et al., 1989, *Eur J Clin Pharmacol* 37:235-238.

La NE:5-HT de un IRSN particular también se puede calcular utilizando las constantes de equilibrio de disociación ( $K_D$ ) para transportadores de norepinefrina y serotonina como se describe en Tatsumi et al., 1997, *European Journal of Pharmacology* 340:249-258. Por ejemplo, un compuesto IRSN NE> 5-HT con una  $K_D$  de 2 nM para el transportador de norepinefrina y una  $K_D$  de 8 nM para el transportador de serotonina tiene una NE:5-HT de 4:1.

Sin embargo, otros medios para determinar la NE: 5-HT de un IRSN particular implica medir la afinidad ( $K_i$ ) del IRSN para los transportadores de norepinefrina y serotonina, como se describe en Owens et al., 1997, *JPET* 283:1305-1322. Por ejemplo, un compuesto IRSN NE> 5-HT con una  $K_i$  de 1 nM para el transportador de norepinefrina y una  $K_i$  de 20 nM para el transportador de serotonina tiene una NE:5-HT de 20:1.

Un ejemplo específico de un compuesto IRSN NE 5-HT que se puede emplear para practicar la presente invención es milnacipran. Compuestos adicionales IRSN NE 5-HT que se pueden utilizar para practicar la presente invención incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cualquiera de los derivados de amino ciclopropano, que se divulgan en las siguientes referencias, que inhiben la recaptación de norepinefrina en mayor medida que la recaptación de serotonina (es decir, que tienen una relación NE:5-HT que es de 1:1: documento WO95/22521, patente de EE.UU. n.º 5.621.142; Shuto et al., 1995, *J. Med. Chem.* 38: 2964-2968; Shuto et al., 1996, *J. Med. Chem.* 39:4844-4852; Shuto et al., 1998, *J. Med. Chem.* 41:3507-3514; Shuto et al., 2001, *Jpn. J. Pharmacol.* 85:207-213; Noguchi, et al., 1999, *Synapse* 31:87-96; y la patente de EE.UU. n.º 4.478.836.

En una realización específica de la invención, el compuesto NE> 5-HT es milnacipran. La estructura química de milnacipran, cis-(±)-2-(aminometil)-N, N-dietil-1-fenil-ciclopropanocarboxamida, es la siguiente:



Milnacipran también se conoce en la técnica como F2207 TN-912, dalcipran, midalcipran, y midalipran. El NE:5-HT de milnacipran es 2:1. Véase Moret et al, 1985, *Neuropharmacology* 24 (12);. 1211-1219; Palmier et al., 1989, *Eur. J. Clin Pharmacol* 37:235-238. Milnacipran y los procedimientos para su síntesis se describen en la Patente de EE.UU. 4.478.836. Una información adicional acerca de milnacipran se puede encontrar en Merck Index, 12ª Edición, en la entrada 6281. De manera significativa, milnacipran se ha usado como antidepresivo en aproximadamente 400.000 pacientes, y se sabe que no es tóxico en humanos. En los ensayos clínicos con dosis de 100 mg/día o 200 mg/día, milnacipran fue bien tolerado y por lo general no produjo más efectos adversos que el placebo. Spencer y Wilde, 1998, *Drugs* 56 (3):405-427).

Aquellos expertos en la técnica reconocerán que compuestos IRSN NE 5-HT como milnacipran pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo, isomería conformacional, isomería geométrica y/o isomería óptica. Se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica y/o isomérica geométrica de los compuestos IRSN NE 5-HT, que tienen una o más de las utilidades descritas aquí, así como mezclas de estas formas diferentes. Por ejemplo, como es evidente a partir del diagrama estructural anterior, milnacipran es ópticamente activo. Se ha informado en la bibliografía que el enantiómero dextrógiro del milnacipran es aproximadamente dos veces más activo para inhibir la recaptación de norepinefrina y serotonina que la mezcla racémica, y que el enantiómero levógiro es mucho menos potente (véase, por ejemplo, Spencer y Wilde, 1998, supra; Viazzo et al., 1996, *Tetrahedron Lett.* 37 (26):4519-4522; Daprez et al., 1998, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 23(2):166-171). En consecuencia, el milnacipran se puede administrar en forma enantioméricamente pura (por ejemplo, el enantiómero dextrógiro puro) o como una mezcla de enantiómeros dextrógiro y levógiro, tal

como una mezcla racémica. A menos que específicamente se indique lo contrario, el término "milnacipran", como se usa aquí, se refiere a ambas formas enantioméricamente puras de milnacipran, así como a la mezcla de enantiómeros de milnacipran. Los procedimientos para separar y aislar los enantiómeros dextro- y levógiro de milnacipran y otros compuestos Ne 5-HT IRSN son bien conocidos (véase, por ejemplo Grard et al., 2000, 2000  
5 Electrophoresis 21:3028-3034).

También se apreciará que en muchos casos los compuestos IRSN NE 5-HT se pueden metabolizar para producir compuestos activos IRSN NE 5-HT. El uso de metabolitos activos está también dentro del alcance de la presente invención.

Se ha informado de que milnacipran y sus derivados tienen propiedades antagonistas del receptor NMDA. Véase  
10 Shuto et al., 1995, J. Med. Chem. 38:2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med. Chem. 39:4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med. Chem. 41:3507-3514, y Shuto et al., 2001, Jpn. J Pharmacol. 85:207-213. Como consecuencia, una realización particularmente útil de la invención incluye compuestos IRSN NE 5-HT que también tienen propiedades antagonistas NMDA. Los compuestos IRSN NE 5-HT con propiedades antagonistas del receptor de NMDA pueden tener valores de IC<sub>50</sub> de alrededor de 1 nM a 100 µM. Por ejemplo, se ha informado que milnacipran tiene un valor  
15 de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 6,3 µM. Las propiedades antagonistas del receptor NMDA de milnacipran y sus derivados se describen en Shuto et al., 1995, J. Med. Chem. 38:2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med. Chem. 39, 4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med. Chem. 41:3507-3514, y Shuto et al., 2001, Jpn. J Pharmacol. 85:207-213. Los procedimientos para determinar el antagonismo y la afinidad del antagonista se describen en Shuto et al., 1995, J. Med. Chem. 38, 2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med. Chem. 39:4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med. Chem.  
20 41:3507-3519; Noguchi et al., 1999, Synapse 31:87-96, y Shuto et al., 2001, Jpn. J. pharmacol. 85:207-213. Derivados del aminociclopropano divulgados en el documento WO95/22521; patente de EE.UU. n.º 5.621.142; Shuto et al., 1995, J. Med. Chem. 38:2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med. Chem. 39:4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med. Chem. 41-3507-3514; Noguchi et al., 1999, Synapse 31:87-96, y Shuto et al., 2001, Jpn. J, Pharmacol. 55:201-213, que inhiben la recaptación de NE en mayor medida que la recaptación de 5-HT y tienen propiedades antagonistas de NMDA, pueden ser utilizados para practicar la presente invención.  
25

Se ha informado recientemente que compuestos que inhiben la recaptación de NB y 5-HT, como la venlafaxina, duloxetina, milnacipran, y ciertos TCA, son eficaces para el tratamiento del dolor, SFC y SFM, entre otros males, cuando se administran en combinación con precursores de neurotransmisores tales como fenilalanina, tirosina y/o triptófano. Véase el documento WO 01/26623. Por ejemplo, según un estudio publicado en el documento WO  
30 01/26623, a un paciente que experimenta, entre otras cosas, fatiga y fibromialgia, se le administraron muchos tipos de medicamentos, incluyendo muchos tipos de antiinflamatorios no-esteroides, antidepresivos tanto tricíclicos como inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de noradrenalina, e incluso esteroides, sin efecto. Cuando se administró una combinación de lofepramina (70 mg. bd) y L-fenilalanina (500 mg bd), el paciente experimentó una mejoría considerable de la fatiga y la fibromialgia, que persistió durante más de seis meses. Así, un compuesto que inhibe la recaptación de NE y 5-HT era efectivo sólo cuando se administraba en combinación con un precursor del neurotransmisor.  
35

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la subclase IRSN NE 5-HT de compuestos IRSN son efectivos en el tratamiento de SFC, SFM y dolor cuando se administran solos (o en combinación con otros compuestos que no son precursores de neurotransmisores tales como fenilalanina, tirosina y/o triptófano, como se discutirá con más detalle más adelante). Así, el compuesto IRSN NE 5-HT de la invención es para la administración en combinación con un compuesto diferente a un precursor neurotransmisor, tal como la fenilalanina, tirosina y/o triptófano.  
40

Los compuestos IRSN NE > 5-HT, tales como, por ejemplo, milnaciprán, son para administración conjuntamente con otros compuestos activos tales como antidepresivos, analgésicos, relajantes musculares, anoréxicos, estimulantes, fármacos antiepilépticos y sedantes/hipnóticos, seleccionados con neurontina, pregabalina, L-DOPA, anfetamina, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, valium, o trazodona. Normalmente para pacientes SFM los compuestos IRSN NE > 5-HT se pueden administrar conjuntamente con antidepresivos, anoréxicos, analgésicos, fármacos antiepilépticos, relajantes musculares y sedantes/hipnóticos. Para pacientes de SFC, los compuestos IRSN NE > 5-HT se pueden administrar conjuntamente con antidepresivos, anoréxicos, estimulantes y sedantes/hipnóticos. Para pacientes que sufren de dolor los compuestos IRSN NE > 5-HT se pueden administrar conjuntamente con antidepresivos, analgésicos, fármacos antiepilépticos. Por administración conjuntamente se quiere decir administración simultánea de los compuestos, en la misma forma de dosificación, administración simultánea en forma de dosificación separadas, y administración separada de los compuestos. Por ejemplo, milnaciprán se puede administrar simultáneamente con valium, en lo que tanto milnaciprán como valium se formulan conjuntamente en el mismo comprimido. Alternativamente, milnaciprán podría administrarse simultáneamente con valium, en lo que tanto milnaciprán como valium están presentes en dos comprimidos separados. En otra alternativa, milnaciprán podría administrarse primero seguido por la administración de valium, o viceversa.  
45  
50  
55

Los compuestos IRSN NE 5-HT se pueden administrar terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratada, por ejemplo, la erradicación o mejora del trastorno subyacente SFM, SFC o dolor, y/o erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno  
60



subyacente de tal manera que el paciente refiere una mejoría en la sensación o estado, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de milnacipran a un paciente que sufre SFM proporciona un beneficio terapéutico no sólo cuando la indicación subyacente del SFM se haya erradicado o mejorado, sino también cuando el paciente refiere disminución de la fatiga, mejora en los patrones de sueño y/o una disminución en la gravedad o la duración del dolor.

Aunque la depresión es a menudo comórbida en pacientes que sufren SFM y SFC, y por lo tanto podría ser caracterizada como un síntoma asociado con estos trastornos, es bien reconocido en la técnica que los compuestos IRSN NE 5-HT tales como milnacipran son útiles en el tratamiento de la depresión. En consecuencia, mientras que los regímenes de tratamiento con éxito de la invención contemplan proporcionar una mejora en al menos un síntoma asociado con SFM o SFC, los regímenes de tratamiento que causan una mejora sólo en la depresión se consideran ineficaces para los propósitos de la presente invención. Aunque las mejoras en los síntomas psicológicos asociados como la depresión pueden ser informados, para los propósitos de la presente invención, una mejora en la enfermedad subyacente y/o en al menos uno de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno debe ser informado. Así, la presente invención no contempla el tratamiento de la depresión sola.

Para la administración terapéutica, el compuesto IRSN NE 5-HT normalmente se administra a un paciente ya diagnosticado con la indicación particular que está siendo tratada.

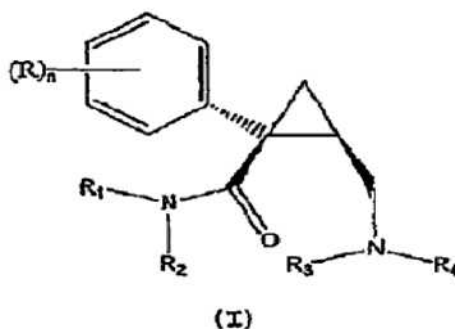
Para la administración profiláctica, el compuesto IRSN NE 5-HT se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar SFM, SFC, o dolor o a un paciente que informa de uno o más de los síntomas fisiológicos de SFM o SFC, aunque el diagnóstico de SFM y SFC todavía no se haya realizado. Alternativamente, la administración profiláctica se puede aplicar para evitar la aparición de los síntomas fisiológicos del trastorno subyacente, particularmente si el síntoma se manifiesta cíclicamente. En esta última realización, la terapia es profiláctica con respecto a los síntomas fisiológicos asociados en lugar de la indicación subyacente. Por ejemplo, el compuesto IRSN NE 5-HT podría ser administrado profilácticamente antes de dormir para evitar los trastornos del sueño asociados con SFM o SFC. Por otra parte, el compuesto IRSN NE 5-HT puede ser administrado antes de la recurrencia del dolor, o antes de la aparición de la fatiga.

En una realización de la presente invención el NSRI selectivo tiene una proporción de inhibición de la recaptación de NE:5-HT de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1.

En una realización de la presente invención el NSRI selectivo tiene una proporción de inhibición de la recaptación de NE:5-HT de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1.

En una realización de la presente invención el inhibidor de de recaptación de norepinefrina (NE)-serotonina (5-HT) selectivo tiene efectos receptores postsinápticos limitados, tales que la  $K_i$  en cada uno de los sitios adrenérgicos y colinérgicos es mayor de 500 nanomolar (nM).

En la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que,

R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, nitro, amino, o amino sustituido;

$R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido; o

$R_1$  y  $R_2$  pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente.

En una realización de la presente invención R es hidrógeno.

5 En una realización de la presente invención n es 1.

En una realización de la presente invención R<sub>1</sub> es alquilo.

En una realización de la presente invención R<sub>1</sub> es etilo.

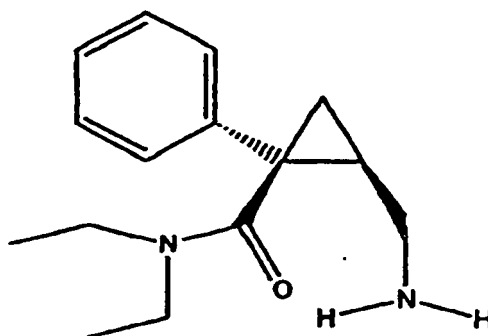
En una realización de la presente invención se proporciona que R<sub>2</sub> es alquilo.

En una realización de la presente invención R<sub>2</sub> es etilo.

10 En una realización de la presente invención R<sub>3</sub> es hidrógeno.

En una realización de la presente invención R<sub>4</sub> es hidrógeno.

En una realización de la presente invención el compuesto es (milnaciprán) un compuesto de fórmula:



15 o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención el compuesto de la fórmula enumerado anteriormente (milnaciprán) es para administración en una dosis de 25 mg/día a 250 mg/día.

En una realización de la presente invención el compuesto de la fórmula enumerado anteriormente (milnaciprán) es para administración una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5) veces por día.

20 En la presente invención, el síndrome de fatiga crónica (SFC) puede estar acompañado por los síntomas fisiológicos seleccionados de debilidad, achaques y dolores musculares, sueño excesivo, malestar general, fiebre, irritación de garganta, nódulos linfáticos blandos, problemas de memoria y/o concentración mental, insomnio, patrones desordenados del sueño, zona sensible localizada, dolor difuso y fatiga y combinaciones de los mismos.

25 En la presente invención, el síndrome de la fibromialgia (SFM) puede estar acompañado por los síntomas fisiológicos seleccionados a partir de una percepción aumentada de de estímulos sensoriales, anormalidades en la percepción del dolor en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua), anormalidades en la percepción del dolor en forma de hiperalgesia (sensibilidad incrementada a estímulos dolorosos) y combinaciones de los mismos.

El síndrome de fibromialgia (SFM) asociado con depresión puede comprender síndrome de fibromialgia (SFM) y depresión atípica.

30 El síndrome de fibromialgia (SFM) asociado con depresión puede comprender síndrome de fibromialgia (SFM) y depresión atípica, en los que el síndrome de fibromialgia (SFM) precede la depresión atípica.

El síndrome de fibromialgia (SFM) asociado con depresión puede comprender síndrome de fibromialgia (SFM) y depresión atípica, en los que la depresión atípica precede al síndrome de fibromialgia (SFM).

35 En otra realización de la presente invención el dolor asociado con depresión puede comprender depresión atípica y dolor crónico.

El dolor asociado con depresión puede comprender depresión atípica y dolor crónico, en los que el dolor crónico

precede a la depresión atípica.

El dolor asociado con depresión puede comprender depresión atípica y dolor crónico, en los que la depresión atípica precede al dolor crónico.

5 El dolor puede comprender dolor crónico seleccionado del grupo de dolor lumbar, dolor atípico en el pecho, dolor de cabeza, dolor pélvico, dolor miofascial facial, dolor abdominal y dolor de cuello o es dolor crónico causado por una enfermedad o afección seleccionada del grupo de artritis, síndrome de disfunción en la articulación temporomandibular, lesiones traumáticas de la médula espinal, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, síndrome premenstrual, sensibilidad química múltiple, hiperventilación, lesión craneal cerrada, fibromialgia, artritis reumatoide, diabetes, cáncer, VIH y cistitis intersticial.

10 El dolor puede comprender depresión atípica y dolor neuropático.

15 El dolor asociado con depresión puede comprender depresión atípica que comprende reactividad del estado de ánimo y dos o más síntomas neurovegetativos seleccionados del grupo de hipersomnia, apetito incrementado o ganancia de peso, parálisis plúmbea y un patrón que se perpetúa en el tiempo de sensibilidad extrema a rechazo interpersonal percibido; en los que los síntomas neurovegetativos están presentes durante más de aproximadamente dos semanas.

### Formulación y vías de administración

20 Los compuestos IRSN NE 5-HT útiles en la presente invención, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden proporcionar a un paciente utilizando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, administración por inhalación, transdérmica, oral, rectal, transmucosa, intestinal y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas e intravenosas.

25 El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos utilizados en la presente invención, y que no son indeseables biológicamente, o de otro modo. Dichas sales se pueden preparar de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, y aminas cíclicas, incluyendo isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alkilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina y N-etilpiperidina. También debe entenderse que otros derivados de ácidos carboxílicos serían útiles en la práctica de esta invención, por ejemplo amidas de ácidos carboxílicos, incluyendo carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, carboxamidas di (alquilo inferior) y similares.

35 Los compuestos activos IRSN NE 5-HT (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar per se o en forma de una composición farmacéutica en la que el o los compuestos activos se encuentran mezclados con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas aplicables según la presente invención se pueden formular de modo convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, incluyendo excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparados farmacéuticamente adecuados. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

40 Para inyección, los compuestos IRSN NE 5-HT se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para administración transmucosa, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Estos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

45 Para administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando el o los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Estos vehículos permiten formular los compuestos de la invención en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, otras suspensiones y similares, para su ingestión por parte del paciente tratado. Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas si así se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, materiales de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa, como por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si así se desea se pueden añadir agentes desintegradores tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proveen de revestimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de

carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de los mismos. También se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

5 Para la administración por vía oral, los compuestos se pueden formular como una preparación de liberación sostenida. Numerosas técnicas para la formulación de preparaciones de liberación sostenida se describen en las siguientes referencias – Patentes de EE.UU. n.<sup>OS</sup> 4.891.223, 6.004.582, 5.397.574, 5.419.917, 5.458.005, 5.458.887, 5.458.888, 5.472.708, 6.106.862, 6.103, 263, 6, 099, 862, 6, 099, 859, 6096340, 6077541, 5916595, 5837379, 5834023, 5885616, 5456921, 5603956; 5.512.297, 5.399.362, 5.399.359, 5.399.358, 5.725.883, 5.773.025, 6.110.498, 5.952.004, 5.912.013, 5.897.876; 5.824.638, 5.464.633, 5.422.123 y 4.839.177; y WO 98/47491 En concreto, las formulaciones de liberación sostenida de milnacipran se describen en el documento WO 98/08495.

10 Los preparados farmacéuticos utilizables vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante como glicerol o sorbitol. Las primeras pueden contener los principios activos mezclados con materiales de relleno, como lactosa; aglutinantes, como almidones; y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio; y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. También se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral se deben realizar en las dosis adecuadas para cada administración.

15 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

20 Para la administración por inhalación, los compuesto (s) activos se pueden suministrar convenientemente en forma de aerosol de envases a presión o como nebulizador, utilizando un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para suministrar una dosis medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, para un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

25 Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de monodosis, por ejemplo en ampollas, o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones se pueden encontrar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en excipientes aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

30 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos solubles en agua. Adicionalmente se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones aceitosas para inyecciones. Los disolventes o excipientes lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones de alta concentración.

35 Alternativamente, el compuesto activo (s) se puede encontrar en forma de polvo para constituirlo con un excipiente adecuado, por ejemplo agua esterilizada libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones para administración rectal, tales como supositorios o enemas de retención, que pueden contener, por ejemplo, bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

45 Además de las formulaciones anteriormente descritas, los compuestos también se pueden formular como un preparado depósito. Estas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o suministro transcutáneo (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular), inyección intramuscular o parche transdérmico. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo en forma de sal moderadamente soluble.

50 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en forma de gel adecuados. Ejemplos de estos soportes o excipientes incluyen, sin limitarse a ellos, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

#### Dosificaciones eficaces

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen las que contienen el ingrediente activo en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz, es decir, en una cantidad efectiva

para lograr un beneficio terapéutico o profiláctico, como se discutió anteriormente. Evidentemente, la cantidad eficaz real para una administración en particular dependerá, entre otras, de la afección a tratar y la vía de administración. Los expertos en la técnica tienen capacidad suficiente para determinar la cantidad eficaz, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en este documento.

5 Las cantidades terapéuticamente eficaces para uso en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos de modo que se obtenga una concentración  
10 circulante que se ha comprobado es eficaz en animales. Modelos animales útiles de dolor son bien conocidos en la técnica. Los modelos de dolor neuropático se describen en Zeltser et al., 2000, Pain 89:19-24; Bennett et al., 1988, Pain 33:87-107; Seltzer et al., 1990, Pain 43:205-218; Kim et al., 1992, Pain 50: 355-363; y Decosterd et al., 2000, Pain 87:149-158. Un modelo animal de dolor inflamatorio usando adyuvante completo de Freund se describe en Jasmin et al., 1998, Pain 75: 367-382. El modelo de hiperalgesia inducida por estrés descrito en Quintero et al., 2000, Pharmacology, Biochemistry and Behavior 67:449-458 puede ser utilizado como un modelo animal de SFM y SFC.

15 Las cantidades adecuadas para uso en seres humanos también se pueden determinar a partir de datos humanos referentes a compuestos IRSN NE 5-HT utilizados para tratar la depresión. La cantidad administrada puede ser la misma cantidad administrada para tratar la depresión o puede ser una cantidad menor que la cantidad administrada para tratar la depresión. Por ejemplo, la cantidad de milnacipran administrada para tratar la depresión está en el intervalo de aproximadamente 50 mg – 400 mg/día. Así, puede ser administrada una dosis de 50 mg-400 mg/día o menor para la práctica de la presente invención.

20 Las dosis por paciente para administración oral del compuesto IRSN NE 5-HT suelen oscilar desde aproximadamente 1 µg -1 g/día. Por ejemplo, para el tratamiento del SFM, SFC, o dolor con milnacipran el intervalo de dosificación es normalmente de 25 mg -400 mg/día, más normalmente de 100 mg – 250 mg/día. La dosis se puede administrar una, varias o múltiples veces al día. La cantidad del compuesto IRSN NE 5-HT administrado para practicar los procedimientos de la presente invención, por supuesto, dependerá del sujeto a tratar, la gravedad de la  
25 enfermedad, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe. La dosis utilizada para practicar la invención puede producir los efectos deseados terapéuticos o profilácticos, sin producir efectos secundarios graves.

## Ejemplos

### Ejemplo 1. Evaluación de las propiedades analgésicas de milnacipran en un modelo de dolor de rata

30 Las ratas utilizadas en este estudio se dividen en dos grupos. A un grupo de ratas se les realizó una ligadura espinal como se describe en Kim et al., 1992, Pain 50(3):355-63 y el otro grupo de ratas se les realizó una cirugía simulada. Cada grupo de ratas se divide adicionalmente en 5 subgrupos. Cada subgrupo recibe una inyección subcutánea del vehículo o una de las 4 dosis de ensayo de milnacipran (5, 10, 25 y 50 mg/kg). El vehículo o el milnacipran se administran en un momento pre-determinado después de las cirugías. La alodinia y la hiperalgesia térmica son respectivamente medidas con filamentos de von Frey y la retirada de la cola ó pata con una fuente de calor radiante.  
35 Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica se realizan en los siguientes momentos – antes de la cirugía, después de la cirugía, pero antes de la administración de vehículo o milnacipran, y después de la cirugía tras la administración de vehículo o milnacipran. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica darán información sobre la capacidad de milnacipran para bloquear el desarrollo de la alodinia mecánica e hiperalgesia térmica.

### Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia de milnacipran en un modelo de SFM animal

40 Este estudio se realiza en ratas o ratones que han sido sometidos a hiperalgesia inducida por estrés como se describe en Quintero et al., 2000, Pharmacology, Biochemistry and Behavior 67:449-458. El estudio consta de 3 grupos: placebo, pretratamiento subcutáneo con milnacipran, y tratamiento con milnacipran. Los grupos con milnacipran se subdividen además en 4 subgrupos y a cada subgrupo se administra 5, 10, 25, o 50 mg/kg de milnacipran. En el grupo de pretratamiento subcutáneo con milnacipran, el milnacipran se administra antes de la inducción de la hiperalgesia inducida por estrés. En el grupo de tratamiento con milnacipran, el milnacipran se administra después de la inducción de la hiperalgesia inducida por estrés. La alodinia y la hiperalgesia térmica son, respectivamente, medidas con filamentos de von Frey y la retirada de cola ó pata con una fuente de calor radiante. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica se realizaron en los siguientes momentos – antes de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés y la administración de milnacipran, antes de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés pero después de la administración de milnacipran, después de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés pero antes de la administración de milnacipran, después de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés y la administración del milnacipran. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica proporcionan información sobre si el pretratamiento o el tratamiento con milnacipran serán eficaces en el tratamiento de la hiperalgesia mecánica y térmica inducida por estrés.  
50

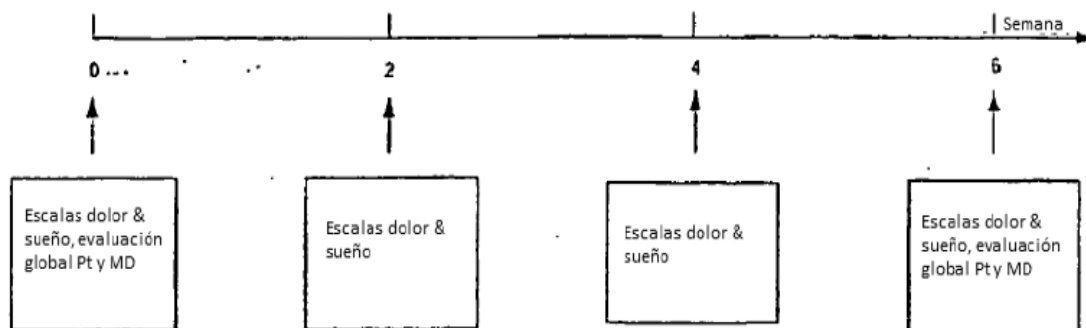
### 55 Ejemplo 3: Evaluación de la eficacia de milnacipran en pacientes de SFM

Aproximadamente 40 sujetos son estudiados durante un total de 6 semanas, después de interrumpir sus medicación analgésicas o antidepresivas previas.

Los criterios de inclusión para este estudio son los siguientes:

1. Los pacientes cumplen los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología para el síndrome de fibromialgia.
2. Hombre o mujer de edad entre 18 y 70 años. Las mujeres son bien postmenopáusicas (sin menstruación durante al menos 1 año) o de estado de post-ooforectomía (bilateral) o tienen una prueba de embarazo negativa y utilizan un procedimiento anticonceptivo aceptado.
3. Los pacientes tienen una intensidad de dolor en la escala de Gracely (recuerdo semanal) registrada de al menos 10 o más en una escala de 20 puntos en línea base.
4. Los pacientes pueden utilizar dosis sin prescripción de MAINE, aspirina y paracetamol sobre una base PRN para el dolor agudo no relacionado con su fibromialgia subyacente.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos. Al primer grupo se le administró 100 mg de milnacipran en una sola dosis por la mañana, mientras que al segundo grupo se le administró 50 mg dos veces al día (es decir, al despertar y antes de ir a dormir). Cada paciente tiene un seguimiento durante 6 semanas, con visitas cada dos semanas, como se indica a continuación:



Como se indicó anteriormente, las evaluaciones globales del paciente (Pt) y del médico (MD), se tomaron al principio y al final de la prueba. Además, se realizaron un total de 4 conjuntos de medidas de dolor y sueño a intervalos de 2 semanas. La medida del dolor consiste en recuerdo del paciente del dolor global durante el período anterior de 2 semanas como se indica en una escala visual analógica de 10 cm. El instrumento del sueño consta de 4 preguntas tomadas del cuestionario sobre el sueño de Jenkin. Se espera que milnacipran produzca una mejora en la mayoría de los pacientes.

#### Ejemplo 4: Evaluación de la eficacia de milnacipran en pacientes con neuropatía diabética dolorosa

20 pacientes con neuropatía diabética dolorosa (DN) son estudiados en un estudio doble ciego cruzado. Los criterios de inclusión para el estudio son – edad entre 18 y 85 años, dolor diario de al menos "intensidad moderada" en la escala Gracely que estuvo presente durante más de tres meses en más del 50 % del día, y capacidad de comunicación adecuada demostrada durante una conversación telefónica, y capacidad de comunicación adecuada demostrada durante una conversación telefónica, y por terminación de un diario de dolor. Otros criterios de inclusión son un diagnóstico de diabetes y de neuropatía distal simétrica diabética, evaluada ya sea por una disminución inequívoca en la sensación de pinchazo, temperatura o vibración en ambos pies o en los tobillos o disminución o ausencia de reflejos del tobillo. Los criterios de exclusión son la presencia de otra enfermedad más dolorosa, dificultad para la deambulacion, cualquier proceso inestable de enfermedad, una historia de abuso significativo de sustancias o alcoholismo, enfermedad hepática o renal, o uso concurrente de un inhibidor de la monoaminooxidasa.

Milnacipran se compara con el placebo en un estudio aleatorio, doble ciego, en dos periodos, cruzado. Después de interrumpir cualquier otra medicación para el dolor durante dos semanas, los pacientes entran en un período basal de una semana, seguido por dos períodos de seis semanas de tratamiento farmacológico, separados y concluidos por un período de lavado de una semana. Los tratamientos, dados en orden aleatorio, son milnacipran valorado hasta la dosis máxima tolerada o placebo. Una enfermera llama a los pacientes cada tres días para valorar la dosificación de la medicación y para evaluar dolor, efectos secundarios, y cumplimiento del estudio. Durante las primeras cuatro semanas de cada periodo (fase de valoración) el medicamento se incrementa en 25 mg/día, cada tres días a menos que el paciente refiera un alivio completo del dolor, de los efectos secundarios que interfieren con las actividades diarias, o a menos que se alcance la dosis máxima de 200 mg al día. Durante las semanas 5 y 6 (fase de mantenimiento), la dosis más alta bien tolerada se mantiene a un nivel constante.

Antes de la aleatorización, se obtienen un examen físico general y ensayos de laboratorio (hemograma completo, pruebas de función hepática, glucosa en sangre, hemoglobina Alc, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, electrolitos y análisis de orina). Los diabéticos son examinados para asegurarse que tenían un control adecuado de azúcar en

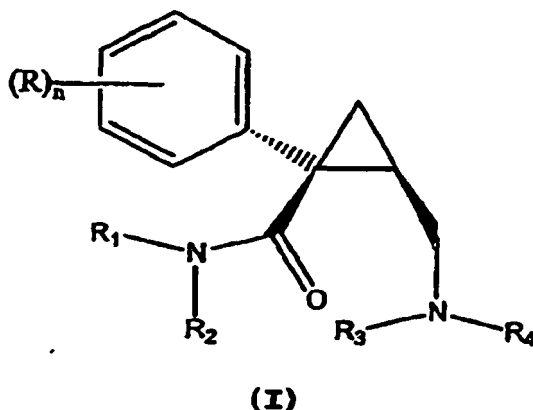
5 sangre antes y durante el ensayo. Se les instruye para llevar a cabo en casa una monitorización diaria de azúcar en sangre mediante una punción en el dedo y un glucómetro. Además, se realiza un examen neurológico en línea base para identificar cualquier área de mayor dolor al pinchazo (hiperalgesia), disminución de sensibilidad al pinchazo, o dolor con la estimulación por una gasa de algodón (alodinia); estos estudios se realizan cada 2 semanas durante el ensayo. Además, los pacientes registran la intensidad del dolor en un diario 3 veces al día usando la escala Gracely. Se espera que milnacipran produzca una mejora en la mayoría de los pacientes, medida tanto por examen médico neurológico como por el diario del paciente.

## REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor dual de la recaptación de serotonina norepinefrina no tricíclico (IRSN NE > 5-HT) que inhibe la recaptación de norepinefrina (NE) en un mayor grado de lo que inhibe la recaptación de serotonina (5-HT), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 para usar en tratar síndrome de fibromialgia (SFM), síndrome de fatiga crónica (SFC) y/o dolor, y/o los síntomas fisiológicos asociados con SFM y/o SFC, en un mamífero;

en el que el IRSN NE > 5-HT tiene una proporción de inhibición de NE:5-HT en el intervalo de 1,1:1 a 10:1 y es un compuesto de fórmula (I):



10 o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que, R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, nitro, amino o amino sustituido;

n es 1 o 2;

15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

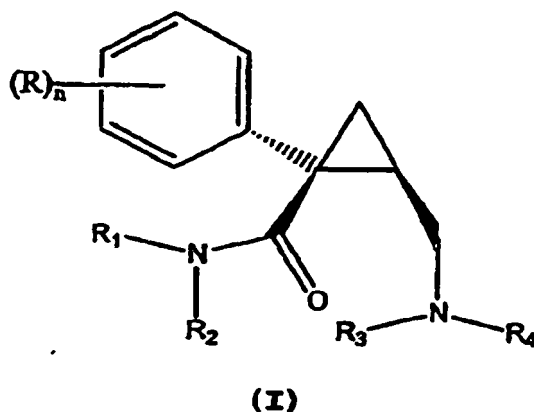
20 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

en el que el IRSN NE > 5-HT es para administración al mamífero conjuntamente con neurontina, pregabalina, L-DOPA, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, anfetamina, valium o trazodona.

25 2. El uso de un inhibidor dual de la recaptación de serotonina norepinefrina no tricíclico (IRSN NE > 5-HT) que inhibe la recaptación de norepinefrina (NE) en un mayor grado de lo que inhibe la recaptación de serotonina (5-HT), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar síndrome de fibromialgia (SFM), síndrome de fatiga crónica (SFC) y/o dolor, y/o los síntomas fisiológicos asociados con SFM y/o SFC, en un mamífero;

30 en el que el IRSN NE > 5-HT tiene una proporción de inhibición de NE:5-HT en el intervalo de 1,1:1 a 10:1 y es un compuesto de fórmula (I):





o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que, R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxí, nitro, amino o amino sustituido;

n es 1 o 2;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

15 en el que el IRSN NE > 5-HT es para administración al mamífero conjuntamente con neurontina, pregabalina, L-DOPA, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, anfetamina, valium o trazodona.

3. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o para el uso de la reivindicación 2, en el que el SFM, SFC y/o dolor está asociado con depresión.

4. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el mamífero es un ser humano.

20 5. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que la proporción de inhibición de NE:5-HT está en el intervalo de 2:1 a 5:1.

6. El IRSN NE > 5-HT para uso de acuerdo con o para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el IRSN NE > 5-HT tiene efectos receptores postsinápticos limitados, de tal forma que la K<sub>i</sub> en cada uno de los sitios adrenérgicos y colinérgicos es mayor de 500 nanomolar (nM).

25 7. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el IRSN NE > 5-HT es milnaciprán, o una forma estereomérica, una mezcla de formas estereoméricas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de la reivindicación 7, en el que el milnaciprán es para administración en una dosis desde 25 mg/día hasta 400 mg/día.

30 9. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de la reivindicación 8, en el que el milnaciprán es para administración en una dosis desde 100 mg/día hasta 250 mg/día.

10. El IRSN NE > 5-HT para uso de acuerdo con o para el uso de las reivindicaciones 8 a 9, en el que el milnaciprán es para administración una o más veces al día.

35 11. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el IRSN NE > 5-HT y el/los compuesto(s) administrado(s) conjuntamente están formulados en una formulación de dosificación de liberación sostenida.

12. El IRSN NE > 5-HT para usar de acuerdo con o para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el IRSN NE > 5-HT tiene propiedades antagonistas de receptores NMDA.

13. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un vehículo farmacéuticamente aceptable,

5 (b) una cantidad anti-SFM, anti-SFC o anti-dolor efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 7 y

(c) neurontina, pregabalina, L-DOPA, tizanidina, clonidina, tramadol, morfina, codeína, carbamacepina, anfetamina, valium, o trazodona.