

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 368 732**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**C07D 277/56** (2006.01)  
**A61K 31/34** (2006.01)  
**A61K 31/38** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03745958 .3**

(96) Fecha de presentación: **08.04.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1493441**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

(54) Título: **AGENTE TERAPÉUTICO PARA EL TRASTORNO DE LA CAPACIDAD ALIMENTARIA EN EL ESTÓMAGO.**

(30) Prioridad:  
**08.04.2002 JP 2002104894**

(73) Titular/es:  
**ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**10-11, NIHONBASHI KOBUNA-CHO, CHUO-KU**  
**TOKYO 103-8351, JP**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.11.2011**

(72) Inventor/es:

**MATSUNAGA, Yugo;**  
**UEKI, Shigeru;**  
**HIGASHINO, Raita;**  
**KAWACHI, Masanao;**  
**KATO, Hiroki y**  
**KOBAYASHI, Shiro**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.11.2011**

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

**ES 2 368 732 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

Agente terapéutico para el trastorno de la capacidad alimentaria en el estómago

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para aliviar los síntomas causados por una acomodación gástrica alterada.

**10 Antecedentes de la invención**

Los agentes terapéuticos para trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal que se han usado clínicamente incluyen, por ejemplo, antagonistas de la dopamina tales como domperidona y metoclopramida; agonistas de opio tales como maleato de trimebutina; antagonistas de 5HT<sub>3</sub>/agonistas de 5HT<sub>4</sub> tales como cisaprida; y agonistas de la acetilcolina tales como cloruro de acetilcolina. Los presentes inventores también han descubierto que los derivados de aminotiazol y derivados de benzoilamina específicos tienen una actividad excelente para mejorar la motilidad del tracto gastrointestinal, y por lo tanto se ha solicitado previamente una patente (W096/36619 y JP-A-10-212271).

Estos agentes terapéuticos tradicionales para trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal se han explorado basándose en su mejora potencial de la motilidad estomacal, más específicamente basándose en su actividad de contracción en el antró gástrico por experimentos en animales, y la eficacia clínica de los mismos se ha confirmado por su efecto de mejora sobre un vaciamiento gástrico retardado.

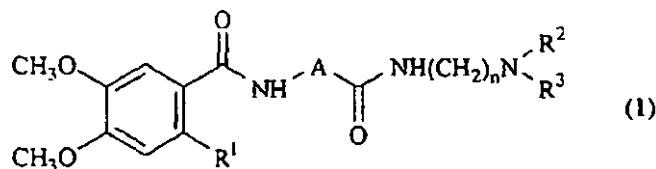
Sin embargo, en los últimos años, se ha aclarado que la sensación de saciedad temprana e hinchazón después de la ingestión de alimento no puede mejorarse lo suficiente aumentando el vaciamiento gástrico. Se ha descubierto que la relajación del fondo gástrico, tal como la mejora de una acomodación gástrica alterada, es necesaria para mejorar estos síntomas, pero no por mejora de la motilidad estomacal; es decir, del vaciamiento gástrico (Aliment Pharmacol. Ther. 1998: 12: 761-766).

En cuanto a la Cisaprida, uno de los agentes terapéuticos tradicionales para trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal, se ha descrito un aumento de la relajación del fondo gástrico después de la comida en sujetos sanos normales (Aliment Pharmacol. Ther. 1998: 12: 761 -766), pero no se ha descrito un efecto clínico de la misma sobre la mejora de una acomodación gástrica alterada.

**35 Sumario de la invención**

Los presentes inventores han estudiado exhaustivamente el efecto de mejora de diversos compuestos sobre una acomodación gástrica alterada, y han descubierto que un compuesto que se describe a continuación tiene una acción excelente para relajar el fondo gástrico, o una acción para aliviar una acomodación gástrica alterada, y tiene un efecto de mejora significativo sobre la sensación de saciedad temprana e hinchazón. Además, los presentes inventores han descubierto que dicho compuesto tiene una seguridad elevada, y por tanto han completado la presente invención.

En concreto, la presente invención proporciona un agente terapéutico para una acomodación gástrica alterada, en el que un ingrediente activo es un compuesto representado por la fórmula general (1):



(en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno; A representa un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo oxazolilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono; y n representa un número entero de 2 a 4), o una sal de adición de ácido del mismo.

Además, la presente invención proporciona el uso del compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula general (1), o una sal de adición de ácido del mismo, para fabricar un agente terapéutico para una acomodación gástrica alterada.

Además, la presente invención se refiere a un método de tratamiento para una acomodación gástrica alterada, caracterizado por la administración de una dosificación eficaz de un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal de adición de ácido del mismo.

### Descripción detallada de la invención

En la fórmula general (1), un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, un átomo de bromo, un átomo de cloro y un átomo de yodo, de los que es particularmente preferible un átomo de cloro; A incluye preferentemente un grupo furilo y un grupo tiazolilo, de los que es particularmente preferible un grupo tiazolilo; un grupo alquilo representado por R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo isobutilo, de los de los que es particularmente preferible un grupo isopropilo; y el número de carbonos n es preferentemente de 2, en particular.

- 5 Entre estos compuestos representados por la fórmula general (1), se prefieren 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoil)amino]-4-[(2-diisopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazol (compuesto a), 2-[N-(2-cloro-4,5-dimetoxibenzoil)-amino]-4-[(2-diisopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazol (compuesto b), 2-[N-(4,5-dimetoxibenzoil)amino]-4-[(2-diisopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazol (compuesto c), 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoil)amino]-4-[(2-diisopropil-aminoetil)aminocarbonil]furano (compuesto d), o una sal de adición de ácido de los mismos. De los mismos los más preferibles son 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoil)-amino]-4-[(2-diisopropilaminoetil)amino-carbonil]-1,3-tiazol (compuesto a), 2-[N-(2-cloro-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-9-[(2-diisopropilamino-etyl)amino-carbonil]-1,3-tiazol (compuesto b), o una sal de adición de ácido de los mismos, siendo más preferido el 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoil)-amino]-4-[(2-diisopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazol (compuesto a), o una sal de adición de ácido del mismo.
- 10

- 20 Estos compuestos representados por la fórmula general (1) (en lo sucesivo denominada compuesto (1)), o una sal de adición de ácido de los mismos, se describen en los documentos W096/36619 y JP-A-10-212271. La sal de adición de ácido incluye en la presente memoria una sal inorgánica tal como un clorhidrato, un sulfhidrato y un nitrato; y una sal de ácido orgánico tal como un maleato, un acetato, un tartrato y un citrato, de los que son particularmente preferibles un maleato, un clorhidrato y un hidrato de los mismos.
- 25

- 30 Los documentos W096/36619 y JP-A-10-212271 describen que un compuesto (1) tiene actividad de contracción del antro gástrico. Por el contrario, los presentes inventores han descubierto mediante un "ensayo de barostato en perro" que un compuesto (1) tiene una excelente actividad de alivio sobre la acomodación gástrica, es decir, no la contracción del estómago sino la relajación del fondo gástrico. En virtud de dicha actividad, los síntomas, incluyendo la saciedad temprana y la hinchazón, pueden aliviarse significativamente por administración de un compuesto (1) o una sal de adición de ácido del mismo.
- 35

- 35 La elevada seguridad de un compuesto (1), o una sal de adición de ácido del mismo, se ha confirmado puesto que no se observaron anomalías en un ratón ICR después de la administración oral de 500 mg/kg. Se sabe que la Cisaprida descrita anteriormente tiene un grave efecto secundario tal como la prolongación del intervalo Q-T del ictus, pero se ha confirmado que un compuesto (1), o una sal de adición de ácido del mismo, no tienen dicho efecto adverso.
- 40

- 40 Un compuesto (1), o una sal de adición de ácido del mismo, pueden formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para preparar una composición para su administración oral o parenteral. En cuanto a la composición para su administración oral, un compuesto (1), o una sal de adición de ácido del mismo, pueden formularse con aditivos apropiados, por ejemplo, un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón de maíz y celulosa cristalina; un agente de unión tal como derivados de celulosa, goma arábiga y gelatina; un disgregante tal como una sal de calcio de carboximetilcelulosa; un agente suavizante tal como talco y estearato de magnesio, para preparar un comprimido, polvo, gránulo o cápsula. Estas formulaciones sólidas también pueden formularse como fármacos con recubrimiento entérico usando una base de recubrimiento tal como ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmelcelulosa, estearato ftalato de celulosa o un copolímero de metacrilato. En cuanto a la composición para su administración parenteral, puede prepararse una solución para inyección por combinación con, por ejemplo, agua, etanol, glicerina o un detergente usado comúnmente. También puede prepararse un suppositorio usando una base para suppositorio apropiada.
- 45

- 50 La dosificación de un compuesto (1), o una sal de adición de ácido del mismo, depende de la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto del tratamiento, un método de dosificación y periodo de dosificación, sin embargo, la cantidad de la administración oral será generalmente de 0,1 a 2000 mg/día, preferentemente dentro del intervalo de entre 50 y 1000 mg/día, y además en de 1 a 3 porciones al día.
- 55

### Ejemplos

- 60 La presente invención se describe a continuación en más detalle por referencia a los Ejemplos.

#### Ejemplo 1 (Ensayo de barostato en perro)

##### (1) Método de ensayo

- 65 Se instaló permanentemente una fistula gástrica (KN-365, D-14-C de Natsume Seisakusyo Co., Ltd.) en el centro de

la pared anterior del estómago de un perro mestizo adulto, y se usó para la inserción de una bolsa de aire.

El perro con la fístula instalada se abstuvo de alimento durante no menos de 18 horas, seguido de la apertura de la fístula gástrica y del lavado del interior del estómago por infusión de solución salina en el estómago, antes de iniciar el experimento. Este procedimiento se repitió de 2 a 3 veces, según correspondiera. La bolsa de aire (volumen máximo: aproximadamente 750 ml), fabricada usando una bolsa de polietileno disponible en el mercado, se insertó en el estómago a través de una fístula gástrica y se fijó usando un tapón de silicona, seguido de su conexión a un instrumento barostato y del inicio de la medición en una condición sin retención. Se registró el cambio de volumen de la bolsa de aire tanto en un aparato de registro como en un ordenador.

Después de la inserción de la bolsa de aire en el estómago, la bolsa se infundió una vez con aire hasta 500 ml, seguido de la evacuación inmediata y completa del aire, y comenzando el registro por ajuste de la presión interna inicial de la bolsa de aire para que fuera de  $6 \pm 2$  mmHg. Después de la estabilización durante no menos de 15 minutos, se administraron en el estómago 50 ml de un alimento de ensayo líquido (12,5 kcal, Besvion<sup>RT</sup> de Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) disuelto en agua caliente (30 a 40 °C). Cinco minutos después de la administración del alimento de ensayo, se administró por vía intravenosa un disolvente y agentes de ensayo. Los volúmenes medios de la bolsa de aire (ml) por cada 5 minutos antes de la administración del alimento de ensayo, junto con antes y después de la administración de los agentes de ensayo, se calcularon usando un sistema de análisis por ordenador para comparar las diferencias en los volúmenes medios de la bolsa de aire (ml) antes y después de la administración de los agentes de ensayo.

#### (2) Resultados

La administración del alimento de ensayo en el estómago causó una relajación del fondo gástrico y, por lo tanto, aumentó el volumen de la bolsa de aire, que posteriormente disminuyó con el tiempo.

En comparación con el volumen medio de la bolsa de aire después de la administración del alimento de ensayo, es decir, 5 minutos antes de la administración de los agentes de ensayo, los cambios en el volumen de la bolsa de aire después de la administración de los agentes de ensayo se muestran en la Tabla 1. El volumen de la bolsa de aire disminuyó en 39,2 ml en los 5 minutos siguientes a la administración del disolvente. Por otro lado, la administración de un clorhidrato de compuesto a aumentaba la relajación del estómago y aumentaba el volumen de la bolsa de aire en 50,8 ml. Dicho efecto de expansión de un compuesto a superaba el de la cisaprida.

Tabla 1

Agente	Volumen (mg/kg. i.v.)	Cambio de volumen de la bolsa de aire (ml)	N
Disolvente	-	-39,2 ± 14,6	6
Clorhidrato de compuesto a	3	50,8 ± 16,7*	5
Cisaprida	0.3	3,6 ± 25,0	4
Valor medio ± error típico * P < 0,05 frente al grupo con disolvente (ensayo de Dunnett bilateral)			

#### Ejemplo 2 (Ensayo de barostato en perro)

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se llevaron a cabo ensayos de barostato usando un maleato de compuesto b, un clorhidrato de compuesto c y un maleato de compuesto d. Como se muestra por los resultados de la Tabla 2, todos los compuestos b, c y d tenían una actividad excelente de alivio de una acomodación gástrica alterada.

Tabla 2

Agente	Volumen mg/kg (i.v.)	Aumento de volumen de la bolsa de aire, Δml	N
Maleato de compuesto b	1	29,7	1
Clorhidrato de compuesto c	1	58,2	1
Maleato de compuesto d	3	11,4	1

#### Ejemplo 3 (Ensayo de barostato en ser humano)

##### (1) Método de registro

Un paciente con dispepsia funcional, en base a los criterios de Roma II, se mantuvo en ayunas durante una noche

(durante no menos de 12 horas). La administración oral de 300 mg de un clorhidrato de compuesto a y placebo se ha realizado por un médico de ensayo clínico sensible. Treinta minutos después, una bolsa de plástico de polivinilo adhesiva con conductos dobles (1100 ml, diámetro máximo: 17 cm, de Meditronic-Synetics Medical Ltd., Enfield, Reino Unido) se plegó en un trozo pequeño y se introdujo en el estómago a través de la boca o de la nariz, y los conductos se fijaron en la barbillia mediante una cinta adhesiva. La localización de la bolsa en el fondo del estómago se confirmó por radioscopia.

El tubo de polivinilo se conectó a un regulador de la presión de reemplazo de volumen controlado por ordenador. Este regulador puede controlar simultáneamente la presión y el volumen con una velocidad de muestreo de 8 veces por segundo, y también puede cargar rampas de volumen y etapas de presurización con diversas velocidades. Los sujetos de ensayo se mantuvieron en posición de decúbito y se infundió un volumen de aire predeterminado (300 ml) durante 2 minutos para expandir la bolsa en el estómago, y de nuevo se evacuó el aire completamente. Después de una estabilización durante 10 minutos, se dejó que los sujetos de ensayo se mantuviesen relajados inclinando ligeramente las rodillas en una cama.

#### 15 (2) Diseño del ensayo

Después de 30 minutos de periodo de adaptación, se midió la presión de dilatación gástrica mínima invasiva (MDP), es decir, la presión mínima para proporcionar no menos de 30 ml del volumen interno de la bolsa, por aumento de la presión interna en 1 mmHg por minuto. Esta presión (MDP) equilibra la presión intraabdominal. Después, la presión se aumentó a partir de la MDP por etapas con expansiones isobáricas por cada 2 mmHg. En cada etapa de aumento de presión se registró el volumen interno correspondiente del estómago y se mantuvo durante 2 minutos. Al final de cada etapa de expansión, se pidió a los pacientes que expresasen la sensación de estimulación en el abdomen superior mediante puntuaciones de 0 a 6 con explicaciones verbales. El procedimiento de expansión se terminó cuando el volumen interno de la bolsa alcanzó 1000 ml o el paciente se quejó de malestar o dolor (puntuación: 5 ó 6).

Además, después de 30 minutos de periodo de adaptación, el nivel de presión se ajustó a la MDP + 2 mmHg y se mantuvo durante 90 minutos. Treinta minutos después, se proporcionó una dieta líquida mixta (200 ml, 300 kcal, proteína 13%, carbohidrato 39%, Nutridrink™, Nutricia) por ingestión oral, seguido de medición de la tensión del estómago durante otros 60 minutos.

#### 35 (3) Análisis de datos

Se obtuvo el promedio del volumen interno del globo por cada 2 minutos de periodo de expansión a partir del valor registrado. Se obtuvieron los valores umbral de la capacidad de percepción y del malestar por análisis de la puntuación de percepción correspondiente a cada etapa de expansión. Los valores umbral de la capacidad de percepción y del malestar se definen como la presión inicial a la que la puntuación de percepción se vuelve no inferior a 1 y la presión inicial a la que la puntuación de percepción se vuelve no inferior a 5, respectivamente.

40 Para evaluar la tensión del estómago antes y después de la comida, el promedio del volumen del globo se midió de forma continua cada 5 minutos. El valor de relajación máxima se obtuvo como diferencia entre el promedio de volumen antes de la comida y el volumen máximo después de la comida, entre el promedio de volúmenes medidos cada 5 minutos después de la comida.

#### 45 Puntuación del dolor

- 0 = sin dolor
- 1 = dolor leve
- 2 = dolor ligero
- 3 = dolor medio
- 4 = dolor elevado
- 5 = malestar
- 6 = dolor

#### 55 (4) Resultados

El valor de la relajación máxima del estómago después de la comida, es decir, la capacidad alimentaria del estómago, se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

	Grupo con placebo N = 15	Grupo de administración de clorhidrato de compuesto a (300 mg, p.o.) N = 17
Volumen de relajación máx. antes del tratamiento (ml)	345,1	295,5
Volumen de relajación máx. después del tratamiento (ml)	296,1	313,4
Cambio en el volumen de relajación máx. (ml)	-55,3 ± 106,3	24,3 ± 172,3

Como se evidencia a partir de la Tabla 3, un clorhidrato de compuesto a aumentaba significativamente el valor de la relajación máxima del estómago después de la comida.

5

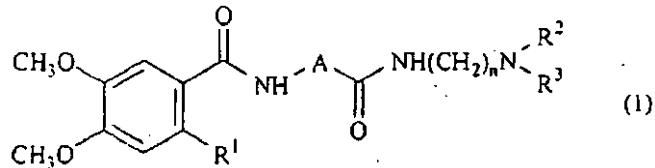
#### **Aplicabilidad industrial**

El uso de un agente terapéutico de la presente invención mejora la relajación del fondo gástrico y la acomodación gástrica alterada y, por lo tanto, alivia claramente los síntomas causados por dichos trastornos, incluyendo la saciedad temprana y la hinchazón.

10

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1):



- 5 (en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno; A representa un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo oxazolilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono; y n representa un número entero de 2 a 4), o una sal de adición de ácido del mismo, para fabricar un agente terapéutico para una acomodación gástrica alterada.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en el que A es un grupo furilo o un grupo tiazolilo.
- 15 3. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno grupos isopropilo y n es 2.
- 20 4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que un compuesto representado por la fórmula general (1) es 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoil)amino]-4-[(2-diisopropilaminoethyl)aminocarbonil]-1,3-tiazol, o una sal de adición de ácido del mismo.
5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la acomodación gástrica se mejora por relajación del fondo gástrico.