

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 489**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 1/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 12761170 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2688648**

54 Título: **Un agonista del receptor de 5-HT4 como agente procinético**

30 Prioridad:

**23.03.2011 JP 2011065067**

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

**23.03.2016**

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)  
1-21-19, Meieki Minami, Nakamura-ku  
Nagoya-shi, Aichi 450-0003, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, NOBUYUKI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 564 489 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**

Un agonista del receptor de 5-HT4 como agente procinético.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al ácido 4-{{[4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (de aquí en adelante, denominado como 'Compuesto A') para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades gastrointestinales. En particular, se refiere al Compuesto A con agonismo selectivo al receptor de 5-HT4, que es útil para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, o para prevenir o retrasar el inicio o el avance de enfermedades gastrointestinales.

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**Técnica antecedente**

15 En general, se ha encontrado que los agonistas del receptor de 5-HT4 son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DF), síndrome de intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares tales como fallo cardíaco y arritmia cardíaca, y síndrome de apnea (véase NPL 1; NPL 2; NPL 3; NPL 4; NPL 5; NPL 6; y NPL 7).

20 Es claro que los medicamentos con actividad agonista del receptor de 5-HT4 actúan como un agente procinético. Sin embargo, la actividad específica del tejido en el tracto gastrointestinal superior o inferior también ha sido demostrada en agonistas de 5-HT4, tales como cisaprida, mosaprida, prucaloprida y tegaserod. Es decir, la mosaprida y la cisaprida mejoraron selectivamente la motilidad gastrointestinal (GI) superior en vez de la motilidad GI inferior, dando como resultado su presencia en el mercado como agentes procinéticos.

25 Por otra parte, la prucaloprida (NPL 8) y el tegaserod (NPL 9) mejoraron la motilidad GI inferior, dando como resultado el uso clínico para tratar el estreñimiento y/o el SII con predominio de estreñimiento (E-SII). Adicionalmente, se ha sugerido que la prucaloprida (NPL 8) estimula de manera selectiva el tránsito en el colon en seres humanos saludables sin alterar el vaciado gástrico o el tránsito en el intestino delgado (NPL 10).

30 Adicionalmente, el velusetrag (TD-5108) (NPL 11) y la naronaprida (ATI-7505) (NPL 12) que están siendo desarrollados se encuentran en las categorías de estreñimiento.

35 En un punto intermedio, una gran población de pacientes con trastornos funcionales del intestino tiene síntomas que frecuentemente se solapan, que afectan el tracto GI tanto superior como inferior. Realmente, se observa frecuentemente el SII en asociación con la ERGE. Desafortunadamente no existen medicamentos que mejoren por igual tanto la motilidad GI superior como inferior. Por lo tanto, es altamente deseable un medicamento ideal que muestre efectos estimulantes sobre la motilidad GI tanto superior como inferior en una sola administración en muchos pacientes con enfermedades GI.

40 Los presentes inventores, con el fin de solucionar los problemas anteriores, han descubierto que el Compuesto A con agonismo de 5-HT4 ejerce efectos estimulantes sobre la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis. Por lo tanto, la presente invención se refiere al primer ejemplo del compuesto que demuestra efectos estimulantes de las motilidades GI tanto superior como inferior claramente en el mismo grado. Adicionalmente, los efectos sobre la motilidad GI del Compuesto A son mucho mayores (más de 100 veces) que aquellos de otros agonistas de 5-HT4 como se muestra en los ejemplos de trabajo descritos en esta memoria descriptiva. Estos perfiles muestran que el Compuesto A es una alternativa valiosa y factible para otros agentes procinéticos, para  
45 pacientes que padecen de estreñimiento funcional y E-SII con síntomas GI superiores tales como la dispepsia o la acidez.

**Lista de Citas**

Literatura no de patentes

{NPL 1}

Bockaert J. y colaboradores, TiPs 13; 41-45, 1992

50 {NPL 2}

Ford A. P y colaboradores, Med. Res. Rev. 13: 633-62, 1993

{NPL 3}

Gullikson G. W. y colaboradores, Drug Dev. Res. 26; 405-17, 1992

{NPL 4}

5 Richard M. Eglen y colaboradores, TlPs 16; 391-98, 1995

{NPL 5}

Bockaert J. y colaboradores, CNS Drugs 1; 6-15, 1994

{NPL 6}

Romanelli M. N. y colaboradores, Arzheim Forsch./Drug Res., 43; 913-18, 1993

10 {NPL 7}

Kaumann A. J. y colaboradores, Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol, 344; 150-59, 1991

{NPL 8}

Bouras E.P. y colaboradores, Gastroenterology. 2001 Feb.; 120(2): 354-60.

{NPL 9}

15 Degen L. y colaboradores, Aliment Pharmacol Ther. 2001 Nov.; 15(11): 1745-51.

{NPL 10}

Bauras E.P. y colaboradores, Gut, 1999, 44, 682-686

{NPL 11}

Manini M. L. y colaboradores, Neurogastroenterol Motil. 2010 Enero; 22(1): 42-9, e7-8. Epub 2009 Agosto 18.

20 {NPL 12}

Camilleri M. y colaboradores, Neurogastroenterol Motil. 2007 Enero; 19(1): 30-8.

## Sumario de la invención

### Problema Técnico

25 Un objeto de la presente invención es el de proveer el Compuesto A para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades gastrointestinales en el cuerpo humano. En particular, un objeto de la presente invención es el de proveer el Compuesto A con agonismo selectivo al receptor de 5-HT<sub>4</sub>, el cual es útil para tratar enfermedades gastrointestinales, o para prevenir o retrasar el inicio o el avance de enfermedades gastrointestinales.

30 Adicionalmente, un objeto de la presente invención es el de proveer una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Solución al problema

El espíritu de la presente invención es el siguiente:

35 [1] Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido 4-[[4-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

[2] La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado [1], que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades gastrointestinales o sus síntomas.

40 [3] El ácido 4-[[4-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-

carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal, que incluye un sujeto mamífero, por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

5 [4] El ácido 4-{{[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con el apartado [3] en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades gastrointestinales o sus síntomas.

10 [5] El ácido 4-{{[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con el apartado [3], en donde las enfermedades gastrointestinales son (1) estreñimiento funcional con dispepsia o acidez, o (2) síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (E-SII), con dispepsia o acidez.

15 [6] El ácido 4-{{[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con el apartado [3], en donde el ácido 4-{{[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable mismo se administra por vía oral en una dosis de 0,0001 mg a 1000 mg por día/60 kg/peso.

[7] La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado [1], en la que las enfermedades gastrointestinales son (1) estreñimiento funcional con dispepsia o acidez, o (2) síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (E-SII), con dispepsia o acidez.

20 [8] La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado [1], en la que el ácido 4-{{[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral en una dosis de 0,0001 mg a 1000 mg por día/60 kg/peso.

### Efectos ventajosos de la invención

25 Se ha encontrado sorprendentemente ahora que el Compuesto A, el cual tiene fuertes efectos sobre las motilidades GI tanto en los tractos GI superior como inferior, es útil para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

30 Es decir, los presentes inventores descubrieron que el Compuesto A tiene la propiedad deseable para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales usando el modelo de vaciado gástrico del perro y el modelo de motilidad gastrointestinal del perro. También se ha descubierto que el Compuesto A tiene una potencia mucho más fuerte (más de 100 veces) que otros agonistas de 5-TH4 tales como cisaprida, mosaprida y tegaserod en los modelos anteriores.

Por lo tanto, el Compuesto A es útil para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

### Breve descripción de los dibujos

Figura 1

35 La Figura 1 es una gráfica que muestra el aumento dependiente de la dosis de la motilidad antral gástrica después de la administración oral del Compuesto A en estado de ayuno en perros conscientes.

Figura 2

La Figura 2 es una gráfica que muestra el aumento dependiente de la dosis de la motilidad antral gástrica después de la administración oral de cisaprida en estado de ayuno en perros conscientes

40 Figura 3

La Figura 3 es una gráfica que muestra el efecto de la mosaprida sobre la motilidad antral gástrica en estado de ayuno en perros conscientes.

Figura 4

45 La Figura 4 es una gráfica que muestra el aumento de la motilidad gástrica antral y del colon proximal después de la administración oral del Compuesto A (1 µg/kg) en estado de ayuno en perros conscientes (seguimiento típico).

Figura 5

La Figura 5 es una gráfica que muestra el efecto de la prucaloprida (0,1; 0,3 mg/kg) sobre la motilidad de la cavidad

gástrica, duodeno y colon proximal en estado de ayuno en perros conscientes (seguimiento típico).

### Descripción de las realizaciones

El compuesto A es el ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, el cual se describe en el documento WO 2006/090224.

- 5 El compuesto A incluye solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, isómeros, y compuestos marcados isotópicamente.

Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal, que incluye un sujeto mamífero, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

Adicionalmente, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un portador farmacéuticamente aceptable, por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

- 15 Asimismo, la presente invención proporciona un Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal, que incluye un sujeto mamífero, por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

El término "sujeto animal", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Ejemplos de sujetos mamíferos adecuados incluyen seres humanos, roedores, animales de compañía, ganado y primates. Roedores adecuados incluyen ratones, ratas, hámsteres, jerbos, y cobayas. Animales de compañía adecuados incluyen gatos, perros, conejos, y hurones. El ganado adecuado incluye caballos, cabras, ovejas, cerdos, reses, llamas y alpacas. Primates adecuados incluyen chimpancés, lémures, macacos, títes, monos araña, monos ardilla, y monos verdes. Ejemplos de sujetos no mamíferos adecuados incluyen aves, reptiles, anfibios, y peces. Ejemplos de aves incluyen pollos, pavos, patos y gansos.

- 25 El término "enfermedades gastrointestinales" incluye ERGE, dispepsia funcional, SII, estreñimiento y otros tipos de enfermedades gastrointestinales que están asociadas con la motilidad GI reducida. El término "enfermedades gastrointestinales" también incluye los síntomas clínicos tales como acidez, dispepsia, náusea y dolor abdominal.

El término "tratar" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a revertir, aliviar, inhibir o prevenir el inicio o el avance del trastorno o condición a los cuales se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o condición. El término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al acto de tratar, tal como se definió "tratar" inmediatamente antes.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente del Compuesto A, pero por el hecho de que uno o más átomos pueden ser reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en el compuesto A incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. El compuesto A, ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dichos ésteres que contienen los isótopos antes mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están comprendidos en la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos dentro de los cuales están incorporados isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en un ensayo de distribución del medicamento y/o el sustrato en el tejido. Los isótopos de hidrógeno tritado, esto es,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, esto es,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de presentación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir una ventaja terapéutica como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o un requerimiento reducido de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente del Compuesto A pueden generalmente ser preparados por medio del procedimiento descrito en la publicación de patente (WO 2006/090224), y por medio de la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

La presente invención incluye formas salinas del Compuesto A tal como las obtenidas.

- 50 El compuesto A puede ser capaz de formar cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

Las bases que se usan para preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables del Compuesto A son aquellas que forman sales de adición de base no tóxicas. Las sales de adición de base pueden prepararse por

medio de procedimientos convencionales.

Dado que el Compuesto A es un compuesto básico, es capaz de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos.

5 Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos del Compuesto A son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas.

Las sales de adición de ácido pueden ser preparadas por medio de procedimientos convencionales.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge S. M. y colaboradores, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

Cuando el Compuesto A forma solvatos tales como hidratos, tales solvatos están incluidos en la presente invención.

10 Para tratar o prevenir enfermedades gastrointestinales, un nivel de dosificación adecuado del Compuesto A para un humano adulto (60 kg/peso) es de 0,0001 a 1000 mg por día, preferiblemente de 0,001 a 100 mg por día, y más preferiblemente de 0,005 a 50 mg por día. El compuesto puede ser administrado en un régimen de 1 a 4 veces por día. En algunos casos, sin embargo, puede usarse una dosificación fuera de estos límites.

15 El Compuesto A puede ser administrado solo o en combinación con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las rutas anteriores previamente indicadas, y tal administración puede ser llevada a cabo en dosis sencillas o múltiples. Mas particularmente, los agentes terapéuticos pueden ser administrados en una amplia variedad de diferentes formas de dosificación, es decir, pueden ser combinados con diversos portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, dulces macizos, polvos, atomizadores, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes. Tales portadores incluyen diluyentes sólidos o agentes de relleno, medios acuosos estériles y diversos solventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser endulzadas y/o saborizadas adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente efectivos están presentes en tales formas de dosificación con niveles de concentración en el intervalo de 5% a 70% en peso, preferiblemente de 10% a 50% en peso.

25 Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dipotásico y glicina junto con diferentes desintegrantes tales como almidón y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico, y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes granulados tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, a menudo son muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco, para la formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos en este sentido también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materiales colorantes o tintes, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

30 Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones del Compuesto A ya sea en aceite de ajonjolí o de cacahuate o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben ser reguladas adecuadamente (preferiblemente pH>8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe tornarse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones bajo condiciones estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

35 Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal, que incluye un sujeto mamífero, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

40 Adicionalmente, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un portador farmacéuticamente aceptable, por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.

50 Una realización de la presente invención es una combinación del Compuesto A y un medicamento para enfermedades gastrointestinales. Una "combinación" de acuerdo con la invención puede estar presente como una "combinación fija" o como un "kit de combinación de partes". Una "combinación fija" se define como una

combinación en donde están presentes en una unidad (i) al menos un medicamento para enfermedades gastrointestinales; y (ii) un Compuesto A. Un “kit de combinación de partes” se define como una combinación en donde están presentes en más de una unidad (i) al menos un medicamento para una enfermedad gastrointestinal; y (ii) el Compuesto A. Los componentes del “kit de combinación de partes” pueden ser administrados simultáneamente, secuencialmente o separadamente. La proporción molar del medicamento para enfermedades gastrointestinales con respecto al Compuesto A se usa de acuerdo con la invención en el intervalo de 1:100 a 100:1, tal como de 1:50 a 50:1 o de 1:20 a 20:1 o de 1:10 a 10:1. Los dos medicamentos pueden ser administrados separadamente en la misma proporción. Ejemplos de agentes inhibidores de la secreción de ácido son otros agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor de H<sub>2</sub>, y medicamentos para SII o estreñimientos. Estos ejemplos son agentes bloqueadores de H<sub>2</sub> tales como cimetidina, ranitidina; así como inhibidores de la bomba de protones tales como piridinilmetilsulfonilo bencimidazoles tales como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o sustancias relacionadas tales como leminoprazol.

## Ejemplos

### Lista de Compuestos:

15 Compuesto A

#### Ejemplo 1

Se evaluó la motilidad GI por medio del procesamiento de las señales procedentes de los transductores de fuerza implantados en perros preparados para investigación de la motilidad. En resumen los perros fueron anestesiados con isoflurano y se abrió la cavidad abdominal bajo condiciones asépticas. Se suturaron transductores de fuerza extraluminal (F-12IS, Star Medical, Tokio) sobre la capa seromuscular de la cavidad gástrica, el cuerpo gástrico, el duodeno, y el colon proximal. Después de la cirugía, se colocaron camisas de protección a los perros y fueron alojados en jaulas individuales. Los perros ayunaron durante la noche antes del experimento y fueron colocados en la habitación blindada. Se midió la motilidad con un sistema de telemetría (GTS-800, Star Medical, Tokio) y se capturaron los datos en un ordenador personal con el programa informático de adquisición (Eight Star, Star Medical, Tokio). Después de la confirmación del complejo migratorio interdigestivo (CMI), se administraron por vía oral los medicamentos de prueba. Se registró luego la motilidad del intestino por más de 5 horas (h). Para medir la motilidad gástrica cuantitativamente, se calcularon los índices motores que representan áreas de contracciones. Las señales procedentes de los transductores de fuerza fueron capturadas en un ordenador personal y analizadas por medio de un programa informático de procesamiento (Analyze II; Star Medical). En estado de ayuno, las áreas circundadas por la curva de contracción y la línea base fueron determinadas cada 2 horas después de la administración. Para la estandarización, se dividieron las áreas calculadas por la altura del pico del CMI antes de la administración, y fueron usadas como el índice motor (IM). Los resultados se presentan como +/- el error estándar medio de la media (E.E.M, N=4-5). El análisis estadístico fue realizado con una prueba de comparación múltiple de Dunnett usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

35 Resultados:

En los perros, el Compuesto A aumentó la actividad motora de la cavidad gástrica en una forma dependiente de la dosis (0,1-10 µg/kg) (Figura 1). Durante el período de 0 a 2 horas después de la administración oral del Compuesto A, el cambio medido en el MI alcanzó significado estadístico con 1 µg/kg, que se determinó como la dosis efectiva mínima en este modelo. La cisaprida a una dosis de 1 mg/kg aumentó significativamente la motilidad de la cavidad gástrica (Figura 2), pero la mosaprida tendió a aumentar la motilidad de la cavidad con 3 mg/kg (Figura 3). Estos datos del experimento de motilidad GI son idénticos a aquellos de la literatura publicada (Mikami T. y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Ther., 325, 190-199, 2008; Mine Y. y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Ther., 283, 100-1008, 1997.). El Compuesto A es aproximadamente 1000 veces más potente que la cisaprida para mejorar la motilidad de la cavidad gástrica.

45 En el colon proximal, la amplitud y frecuencia de las contracciones fueron mejoradas por 1 µg/kg del Compuesto A (Figura 4). Además, el Compuesto A facilitó la aparición de contracciones migratorias gigantes después del tratamiento. Por otra parte, la administración oral de prucaloprida (0,1 mg/kg) estimuló la motilidad de la cavidad gástrica, pero no afectó las contracciones del colon proximal con esta dosis. Únicamente el tratamiento con dosis alta (0,3 mg/kg) de prucaloprida mejoró la actividad motora del colon, pero indujo excesivas contracciones gastroduodenales (Figura 5).

Conclusión:

Una gran población de pacientes con trastornos intestinales funcionales tiene frecuentemente síntomas que se solapan, que afectan el tracto GI tanto superior como inferior. Por ejemplo, el SII es frecuentemente observado en asociación con la ERGE. El Compuesto A es uno de los más potentes y selectivos agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, ejerce

efectos estimulantes en la motilidad antral y del colon con la misma dosis; no hay actividad específica del tejido en el intestino. Estos perfiles sugieren que el Compuesto A puede ser una alternativa valiosa y factible para otros agentes procinéticos para los pacientes que padecen de estreñimiento funcional y E-SII con síntomas GI superiores tales como dispepsia o acidez.

- 5 La prucaloprida ha sido recientemente aprobada por la Agencia Europea de Medicinas para el tratamiento del estreñimiento crónica. En este estudio en perros, la prucaloprida indujo contracciones gastroduodenales excesivas con la dosis que mejoró la motilidad del colon proximal, sugiriendo actividad específica del tejido. Generalmente, las contracciones excesivas en el anillo pilórico y el duodeno no conducen al vaciamiento del estómago.

**Aplicabilidad industrial}**

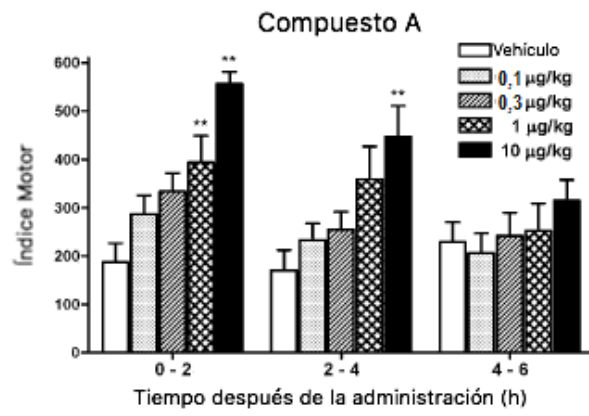
- 10 De acuerdo con la presente invención, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.



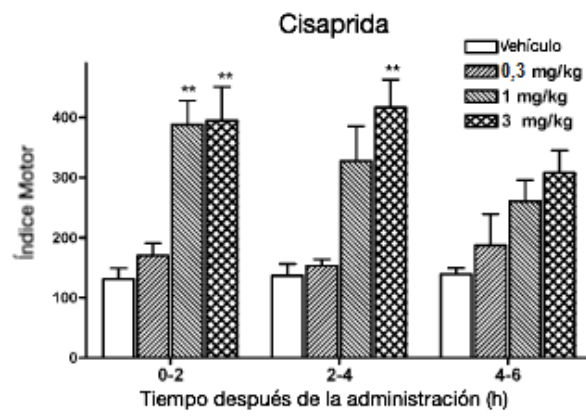
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades gastrointestinales o sus síntomas.
3. El ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal incluyendo un sujeto mamífero por estimulación de la motilidad antral (superior) y del colon (inferior) con la misma dosis.
4. El ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades gastrointestinales o sus síntomas.
5. El ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde las enfermedades gastrointestinales son (1) estreñimiento funcional con dispepsia o acidez, o (2) síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (E-SII), con dispepsia o acidez.
6. El ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral en una dosis de 0,0001 mg a 1000 mg por día/60 kg/peso.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las enfermedades gastrointestinales son (1) estreñimiento funcional con dispepsia o acidez, o (2) síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (E-SII), con dispepsia o acidez.
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]-oxi)metil]piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral en una dosis de 0,0001 mg a 1000 mg por día/60 kg/peso.

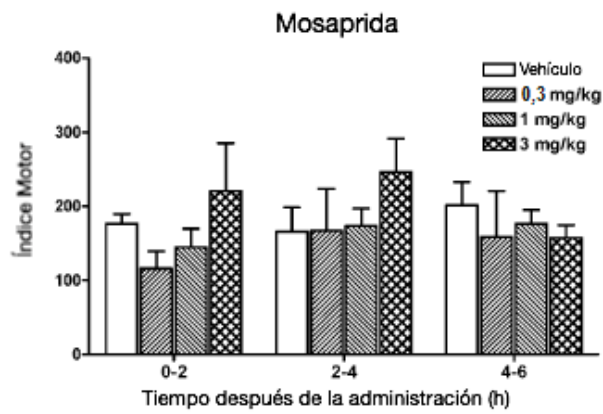
[Fig. 1]



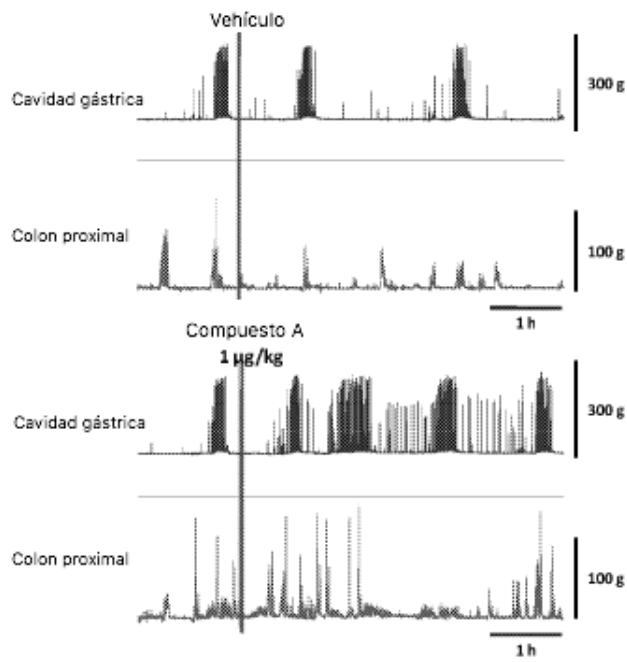
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

