

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 251**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61P 1/14	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 31/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2010 PCT/JP2010/061660**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11004882**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2010 E 10797193 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2452680**

54 Título: **Antagonista de la bomba de ácido para el tratamiento de enfermedades involucradas en la motilidad gastrointestinal anormal**

30 Prioridad:

09.07.2009 JP 2009163182
17.08.2009 JP 2009188464

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2020

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 y
KOIZUMI, SHINICHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 767 251 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

Antagonista de la bomba de ácido para el tratamiento de enfermedades involucradas en la motilidad gastrointestinal anormal

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la provisión de un fármaco para normalizar la motilidad gastrointestinal. Más específicamente, con relación a una actividad inhibidora reversible de una actividad de la bomba de protones gástrica, la presente divulgación se refiere a un uso de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una de sus composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades en las que está involucrada la motilidad gastrointestinal anormal. Además, la presente divulgación se refiere al procedimiento de prevención o tratamiento que incluye la administración a un ser humano o animal. El compuesto, su sal farmacéuticamente aceptable, o las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden usarse en combinación con uno o más segundos agentes activos. Además, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas y a kits que comprenden un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

Técnica antecedente

Kusano *et. al.* han informado que un gran volumen del ácido gástrico se secreta y la motilidad gástrica se reduce en el estado de hambre en pacientes con úlceras duodenales, en comparación con un ser humano sano (literatura no de patente 1). Además, cuando la secreción del ácido gástrico es estimulada, la contracción de la fase III de las contracciones migratorias interdigestivas, IMC, nunca se produce en el estado de hambre en perros (literatura no de patente 2 y 3). Por lo tanto, los pacientes que tienen un volumen mayor de secreción gástrica que un volumen normal han estado sufriendo diversos síntomas tal como distensión abdominal causada por la motilidad gastrointestinal reducida en el estado de hambre, y malestar (en adelante en la presente memoria pueden denominarse motilidad gastrointestinal anormal). El tracto gastrointestinal incluye el estómago, duodeno, intestino delgado, colon (en adelante con el mismo significado). La literatura no de patente 4 describe un estudio comparativo aleatorizado del bloqueador de ácido competitivo con potasio AZD0865 y esomeprazol para el tratamiento de pacientes con enfermedad de reflujo no erosivo. La literatura no de patente 5 investiga la motilidad gástrica deteriorada y su relación con los síntomas de reflujo en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosivo.

Lista de citas

30 Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: Dig Dis Sci 38, 824-831, 1993

Literatura no de patente 2: Regul Pept 52, 61-72, 1994

Literatura no de patente 3: J Pharmacol Exp Ther 271, 1471-1476, 1994

Literatura no de patente 4: Am J Gastroenterol 103, 20-26, 2008

35 Literatura no de patente 5: J Gastroenterol 44, 183-189, 2009

Sumario de la invención

Problema técnico

40 Las necesidades no cubiertas para la mejora inmediata de los trastornos en la motilidad gastrointestinal en el estado de hambre no están satisfechas por los fármacos que demoran varios días hasta comenzar el efecto, y otros trastornos de la motilidad gastrointestinal en el estado de hambre no pueden mejorarse porque los compuestos que estimulan de manera forzada la motilidad gastrointestinal nunca conducen a la contracción cooperativa de la motilidad gastrointestinal fisiológica.

Los inventores de la presente comenzaron estos estudios con la idea de que, en caso de descubrir los fármacos que normalizan la mejora del tracto gastrointestinal en el estado de hambre, estos síntomas puedan aliviarse.

45 Solución del problema

Los animales (por ej., los perros) con aumento de la secreción del ácido gástrico pueden sufrir de motilidad anormal en el tracto gastrointestinal en el estado de hambre, y este fenómeno se considera un modelo de enfermedad que refleja una afección humana.

50 Los inventores de la presente invención estudiaron un grupo de compuestos que son eficaces para este modelo de enfermedad, y llegaron a la conclusión de que un antagonista de la bomba de ácido potencia y normaliza la

normalización de la motilidad anormal. Por lo tanto, un antagonista de la bomba de ácido representado por los ejemplos de trabajo de la presente invención potencia y normaliza la motilidad gastrointestinal en el estado de hambre, y este efecto normalizador sobre la potenciación de esta motilidad gastrointestinal se muestra útil en una variedad de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal, que es el primer ejemplo presentado por los inventores de la presente.

La relación entre la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico no ha resultado hasta la fecha evidente para las personas con experiencia en la técnica, y de acuerdo con esta invención, un antagonista de la bomba de ácido, al menos, potencia y normaliza la motilidad gastrointestinal normal al inhibir la secreción de ácido gástrico, lo que deja en claro que un antagonista de la bomba de ácido es eficaz para aliviar o prevenir diversos síntomas de motilidad gastrointestinal anormal representada por los pacientes con úlcera duodenal.

La presente invención se refiere al tópico como se define en las reivindicaciones.

Los compuestos de la presente invención para prevenir o tratar enfermedades involucradas en la motilidad gastrointestinal incluyen compuestos ya conocidos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido e incluyen compuestos que tienen actividad antagonista de la bomba de ácido que se encontrarán en la presente memoria a continuación.

Los ejemplos conocidos de compuestos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido son:

los compuestos desvelados en el documento WO9955706, que están representados por AZD0865 (8-[[2,6-dimetilbencil]amino]-N-[2-hidroxietil]-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida);

los compuestos desvelados en el documento WO2000017200, que están representados por (soraprazan, (7R,8R,9R)-7-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-8-ol);

los compuestos desvelados en el documento WO9605177, que están representados por revaprazan (revaprazan, clorhidrato de 5,6-dimetil-2-(4-fluoro-fenilamino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)pirimidina);

los compuestos desvelados en el documento WO2006136552, que están representados por BYK405879 ((S)-N,N,2,3-tetrametil-8-O-tolil-3,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-cromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida);

los compuestos desvelados en el documento WO2000077003, que están representados por CS-526 (7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-[[1S,2S)-2-metilciclopropil]metil]-1H-pirrolol[2,3-d]piridazina);

los compuestos desvelados por Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. en los documentos WO2009041447, WO2007026916 (JPA2008-522952, JP4035559), WO2009041705, WO2008108380 y WO2007114338;

los compuestos desvelados por Yuhan Corporation en los documentos KR2006098908, KR2006098907, WO2006025714, WO2006025715, WO2006025717, WO2000029403 y WO2007064128;

los compuestos desvelados por Nycomed GmbH-Altana Pharma AG-BYK Gulden Lomberg Chemische Fabric GmbH en los documentos WO2008095912, WO2008071765, WO2008071766, WO2008151927, WO2008084067, WO2008058990, WO2008015196, WO2007023135, WO2006117316, WO2006100254, WO2006100255, WO2006061380, WO2006037759, WO2006040338, WO2006037748, WO2006134111, WO2005121139, WO2005103057, WO2005090358, WO2005077947, WO2005070927, WO2005058325, WO2005058893, WO2005026164, WO2004087701, WO2004054984, WO2004046144, WO2003014123, WO2002030920, WO2001072756 y WO2000026217;

los compuestos desvelados por Astra Zeneca AB en los documentos WO2004113338, WO2003018582, WO2000011000, WO2000010999;

los compuestos desvelados por Glaxo Group Limited en los documentos WO2007003386 y WO2006100119;

los compuestos desvelados por RaQualia Pharma Inc., Pfizer en los documentos WO2007072146 y WO2008035195, y etc.

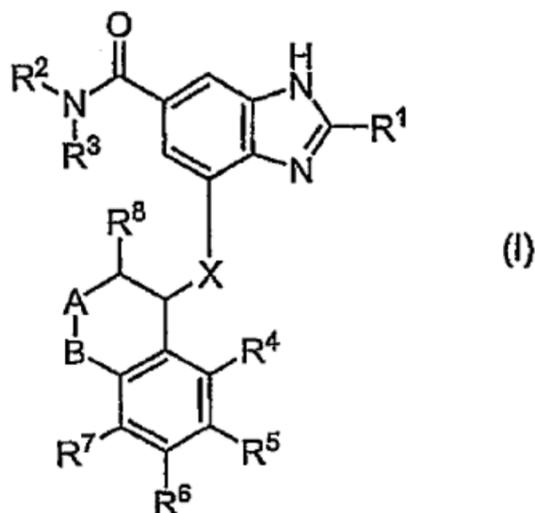
Los compuestos descritos en la literatura citada anteriormente, se refieren a todos los compuestos descritos en la reivindicación 1 citada anteriormente. Además, todas las citas antes mencionadas se incorporan en la descripción de la presente memoria.

Preferentemente, los compuestos que siguen la fórmula general (I) o (II); los compuestos desvelados en el documento WO9605177 representados por revaprazan; los compuestos desvelados en los documentos WO2009041447, WO2007026916, WO2009041705, WO2008108380, WO2007114338, que están representados por TAK-438; los compuestos desvelados en los documentos WO9955706, WO2000011000 y WO2000010999, que están representados por AZD0865, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la presente invención incluye solvatos, complejos, polimorfos, profármacos, isómeros y compuestos isotópicamente marcados del

mismo, como se describe a continuación.

Un compuesto desvelado en el documento WO2007072146, que está representado por la siguiente fórmula (I):

Un compuesto de fórmula (I):



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos,
en la que;

-A-B- representa -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- o -CH₂-S-;

X representa un átomo de oxígeno o NH;

10 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆;

15 R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ o un grupo heteroarilo, dicho grupo alquilo C₁-C₆, dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇ y dicho grupo heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, y un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino; o R² y R³ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo-alquilo C₁-C₆;

20 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆; y

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆;

más preferentemente un compuesto descrito en la fórmula (I) anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

X es un átomo de oxígeno;

25 R² y R³ son independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₆ y dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ y un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino; o R² y R³ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolino, en el que dicho grupo azetidínico, dicho grupo pirrolidinilo, dicho grupo piperazinilo y dicho grupo morfolino no están sustituidos o están sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo-alquilo C₁-C₆; R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y R⁸ es un átomo de hidrógeno;

35 más preferentemente un compuesto descrito en la fórmula (I) anterior o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, en la que A-B- es -O-CH₂- o -CH₂-O-;

X es un átomo de oxígeno;

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆;

5 R² y R³ son independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ y; o R² y R³ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidinilo que no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo-alquilo C₁-C₆;

10 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

R⁸ es un átomo de hidrógeno;

con máxima preferencia un compuesto descrito en la fórmula (I) anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona de;

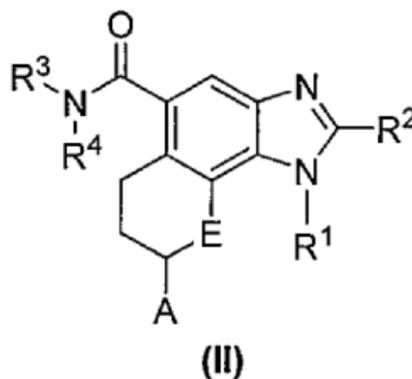
4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida;

15 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol; y

4-[(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida.

Un compuesto desvelado en el documento WO2008035195, que está representado por la siguiente fórmula (II).

Un compuesto de fórmula (II):



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que;

25 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo-alquilo C₁-C₆, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con hidroxilo, un grupo heteroarilo y un grupo heteroarilo sustituido con halógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆;

30 R³ y R⁴ independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o heteroarilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un deuterio, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo cicloalquilo C₃-C₇; o R³ y R⁴ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆, y un grupo hidroxilo-alquilo C₁-C₆;

A representa un grupo arilo o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido por alcoxi C₁-C₆, -NR⁵SO₂R⁶ y -CONR⁷R⁸;

R⁵, R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₆; y

5 E representa un átomo de oxígeno o NH;

preferentemente un compuesto descrito en la fórmula anterior (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo heteroarilo;

R² es un grupo alquilo C₁-C₆;

10 R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un deuterio, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆; o R³ y R³ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₆ y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆;

15 A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido por alcoxi C₁-C₆, -NR⁵SO₂R⁶ y -CONR⁷R⁸;

20 R⁵, R⁷ y R⁸ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y R⁶ es un grupo alquilo C₁-C₆; y E es un átomo de oxígeno;

más preferentemente un compuesto descrito en la fórmula anterior (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo;

R² es un grupo alquilo C₁-C₆;

25 R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo; o R³ y R⁴ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo morfolino;

A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno; y

E es un átomo de oxígeno;

30 más preferentemente un compuesto descrito en la fórmula anterior (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heteroarilo;

R² es un grupo alquilo C₁-C₆;

R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -CD₃ o grupo 2-hidroxietilo; o R³ y R⁴ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo morfolino;

35 A es un grupo arilo que no está sustituido o está sustituido con un átomo de halógeno; y

E es un átomo de oxígeno;

con máxima preferencia un compuesto descrito en la fórmula (I) anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona de;

(-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

40 (-)-8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

8-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

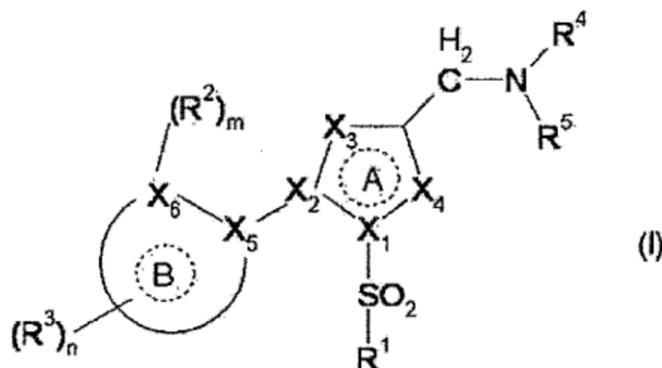
45 8-(4-fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;

8-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-

d]imidazol-5-carboxamida;

(8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-il)(morfolino)metanona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto desvelado en el documento WO2009041705 está representado por la siguiente fórmula (I):



5

en la que

el anillo A es un heterociclo de 5 miembros saturado o insaturado que contiene, como un átomo que constituye el anillo, además de los átomos de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; los átomos que constituyen el anillo X₁ y X₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, los átomos que constituyen el anillo X₃ y X₄ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre (a condición de que un anillo de pirrol en el que X₁ es un átomo de nitrógeno se excluya del anillo A), y cuando los átomos que constituyen el anillo X₃ y X₄ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, cada átomo que constituye el anillo opcionalmente tiene sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo nitro;

10

15

el anillo B es un grupo cíclico que contiene X₅ y X₆ como átomos que constituyen el anillo, X₅ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y X₆ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

20

R¹ es un grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyentes;

R² es un sustituyente que X₆ opcionalmente tiene cuando X₆ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R³ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro;

25

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R⁴ y R⁵ opcionalmente de, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

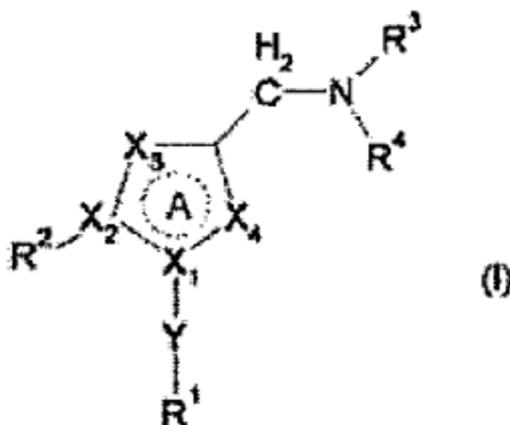
m es 0 o 1, a condición de que el anillo B es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, entonces m debe ser 1; y

30

n es un número entero de 0 a 3, o una de sus sales.

Un compuesto desvelado en el documento WO2009041447 está representado por la siguiente fórmula (I):

Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

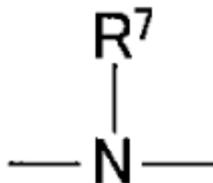
5 el anillo A es un heterociclo de 5 miembros saturado o insaturado que contiene, como un átomo que constituye el anillo, además de los átomos de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; los átomos que constituyen el anillo X₁ y X₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, los átomos que constituyen el anillo X₃ y X₄ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre (a condición de que un anillo de pirrol en el que X¹ es un átomo de nitrógeno se excluya del anillo A), y cuando el átomo que constituye el anillo X₃ o X₄ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, cada átomo que constituye el anillo opcionalmente tiene sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo nitro;

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es un grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyentes;

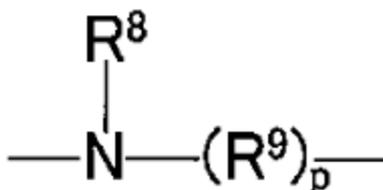
15 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R³ y R⁴ opcionalmente forman, en conjunto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

Y es un separador seleccionado de

- 20 (1) un enlace,
- (2) un grupo hidrocarburo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyentes,
- (3) -O-(R⁵)_m (R⁶)_n- en la que R⁵ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ divalente que opcionalmente tiene sustituyente(s), R⁶ es un átomo de oxígeno, -S(O)_w- en la que w es 0, 1 o 2, o



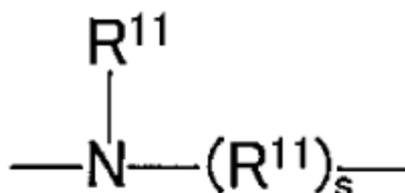
25 en la que R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, m es 0 o 1, n es 0 o 1,



en la que R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, R⁹ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ divalente que opcionalmente tiene sustituyente(s), p es 0 o 1,

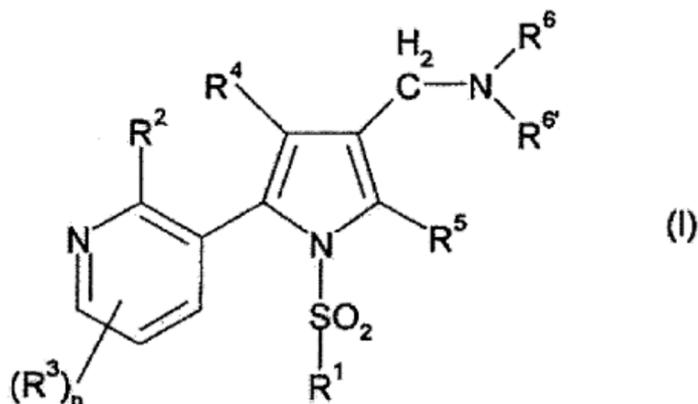
(4) -S(O)_q- en la que q es 0 o 1, y

5 (5) -S(O)_r-R¹⁰- en la que R¹⁰ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ divalente que opcionalmente tiene sustituyentes, un átomo de oxígeno o



10 en la que R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, R¹² es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ divalente que opcionalmente tiene sustituyente(s) o -SO₂-, s es 0 o 1, r es 0, 1 o 2, o una de sus sales, excluyendo una en la cual un grupo cíclico para R² tiene un grupo aminosulfonilo como sustituyente, N-metil-1-[1-fenil-2-(feniltio)-1H-imidazol-4-il]metanamina y 1-[4-fenil-5-(feniltio)-1,3-tiazol-2-il]metanamina.

Un compuesto desvelado en el documento WO2008108380 está representado por la siguiente fórmula (I):



15 en la que R¹ es un grupo cíclico opcionalmente sustituido,
R² es un sustituyente,

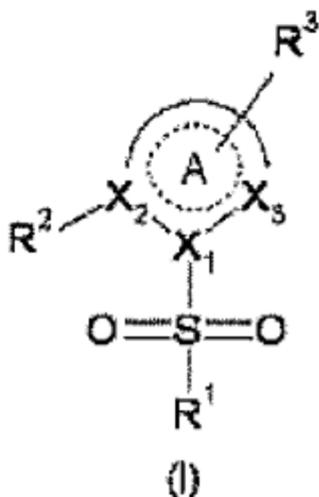
R³ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro,

20 R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro,

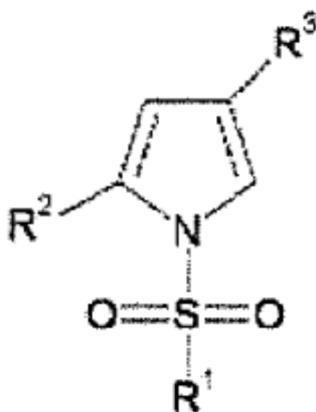
R⁶ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y

25 n es un número entero de 0 a 3, a condición de que 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metil-metanamina, 1-[5-(2-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, N-metil-1-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, y 1-[4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina se excluyan, o una sal de los mismos.

30 Un compuesto desvelado en el documento WO2007114338 está representado por la fórmula (I): Un inhibidor de la secreción de ácido que comprende un compuesto representado por la fórmula (I)

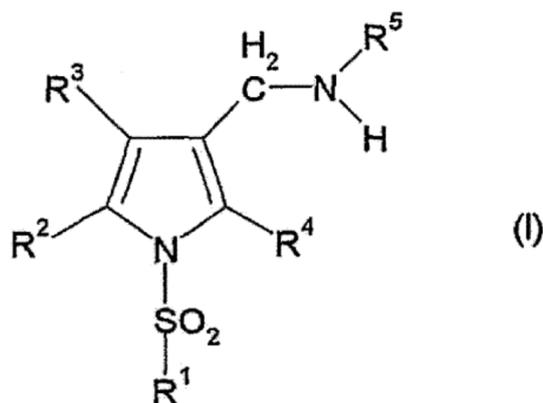


- en la que el anillo A es un grupo anular de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que opcionalmente tiene, como un átomo que constituye el anillo, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, los átomos que constituyen el anillo X¹ y X² son cada uno un
- 5 átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, un átomo que constituye el anillo X³ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R² es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R³ es un grupo aminometilo opcionalmente sustituido por
- 10 1 o 2 grupos alquilo inferior, que es un sustituyente en un átomo que constituye el anillo distinto de X¹, X² y X³, el anillo A opcionalmente en forma adicional tiene sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno, un grupo ciano y un grupo oxo, excluyendo un compuesto representado por la fórmula



- en la que cada símbolo es como se define anteriormente, un anillo pirrol que opcionalmente además tiene sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo oxo o una de sus sales, o uno de sus profármacos.
- 15

Un compuesto desvelado en los documentos WO2008-522952 (P2008-522952A, WO200726916), que está representado por la siguiente fórmula (I):



en la que R¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyentes, R² es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, R³ y R⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno, o uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, y R⁵ es un grupo alquilo o una de sus sales.

Un compuesto descrito en los documentos JP4035559, WO2007026916 es como sigue:

- (1) 1-[5-(2-Fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.
- (2) 1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.
- (3) N-Metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.
- (4) 1-[5-(2-Fluorofenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina o una de sus sales.
- (5) N-Metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

15 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto de un antagonista de la bomba de ácido (compuesto A) contra la motilidad gastrointestinal en la cavidad gástrica y en el duodeno.

La Fig. 2 muestra el efecto de un antagonista de la bomba de ácido (compuesto B) contra la motilidad gastrointestinal en la cavidad gástrica y en el duodeno.

20 La Fig. 3 muestra el efecto de un antagonista de la bomba de ácido (revaprazan) contra la motilidad gastrointestinal en la cavidad gástrica y en el duodeno.

La Fig. 4 muestra el efecto de un antagonista de la bomba de ácido (AZD0865) contra la motilidad gastrointestinal en la cavidad gástrica y en el duodeno.

Descripción de realización

25 Ejemplo 1

Se usaron perros Beagle que usaban quirúrgicamente un transductor de fuerza en la cavidad gástrica y en el lado serosal del duodeno, y se observó el movimiento de la cavidad gástrica y el duodeno bajo estado de alerta. Después de confirmar la fase III en el estado de hambre, se estimuló la secreción de ácido gástrico por infusión subcutánea de pentagastrina (6 microgramos/kg/hora). La infusión de pentagastrina se continuó hasta el final del estudio. Después de aproximadamente 2 horas de la infusión de pentagastrina, se administró un antagonista de la bomba de ácido (compuesto A) por vía oral, y después se continuó observando la motilidad gastrointestinal durante 2-3 horas.

Los resultados se muestran en la Figura 1. En la Figura 1, el eje horizontal representa el tiempo en el momento de la medición, y el eje vertical representa la contracción gastrointestinal hacia el puente muscular de la cavidad gástrica y el duodeno.

35 La contracción de la fase III desapareció por la estimulación de pentagastrina, 6 microgramos/kg/hora, que es sabido que promueve la secreción de ácido gástrico; y la contracción no coordinada, que es diferente de la contracción del periodo postprandial con alimentos sólidos, se produjo en el estómago y en el duodeno. Después de aproximadamente 2 horas desde la estimulación con pentagastrina, cuando el compuesto A ((-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida (Antagonista de la Bomba de Ácido, APA) se administró por

vía oral en la dosis de 0,3 mg/kg, la contracción del duodeno inicialmente tendió a bajar, y después, una hora después de la administración, la contracción de la fase III se produjo en el estómago y el duodeno. Después, se produjo la IMC normal.

Ejemplo 2

5 Por el procedimiento similar al del Ejemplo 1, un antagonista de la bomba de ácido, compuesto B ((S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida) se administró por vía oral en 1 mg/kg. Los resultados se muestran en la Figura 2. En la Figura 2, el eje horizontal representa el tiempo en el momento de la medición, y el eje vertical representa la contracción gastrointestinal hacia el puente muscular de la cavidad gástrica o el duodeno. De manera similar al Ejemplo 1, la contracción del duodeno inicialmente descendió, y poco después (dentro de una hora después de la dosis) se produjo la IMC. Después de la contracción de la fase III, el movimiento de contracción pasó a un estado de reposo (fase I).

Ejemplo 3

15 Mediante el procedimiento similar al del Ejemplo 1, los resultados de la administración oral de 10 mg/kg del antagonista de la bomba de ácido, revaprazan, se muestran en la Figura 3. De manera similar al Ejemplo 1, la contracción del duodeno inicialmente descendió, y poco después (dentro de una hora después de la dosis) la contracción irregular tendió gradualmente a bajar, y después se produjo la IMC. Después de la contracción de la fase III, el movimiento de contracción pasó a un estado de reposo (fase I).

Ejemplo 4

20 Mediante el procedimiento similar al del Ejemplo 1, los resultados de administración oral de 1,5 mg/kg del antagonista de la bomba de ácido, AZD0865, se muestran en la Figura 4. De manera similar al Ejemplo 1, la contracción del duodeno inicialmente descendió, y poco después (dentro de una hora después de la dosis) la contracción irregular tendió gradualmente a bajar, y después se produjo la IMC. Después de la contracción de la fase III, el movimiento de contracción pasó a un estado de reposo (fase I).

25 Se ha establecido que los inhibidores de la bomba de protones (PPI) son profármacos que experimentan un reordenamiento químico catalizado con ácido que les permite inhibir H⁺/K⁺-ATPase por su unión covalente a los residuos de cisteína (Sachs, G. *et. al.*, Digestive Diseases and Sciences, 1995,40,3S-23S; Sachs *et. al.*, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1995,35,277-305.). Sin embargo, a diferencia de los PPI, los antagonistas de la bomba de ácido inhiben la secreción de ácido por medio de la inhibición reversible competitiva de potasio de H⁺/K⁺-ATPase. SCH28080 es uno de dichos inhibidores reversibles y se ha estudiado extensivamente. Otros agentes más nuevos (revaprazan, soraprazan, AZD-0865 y CS-526) han ingresado en ensayos clínicos confirmando su eficacia en seres humanos (Pope, A.; Parsons, M., Trends in Pharmacological Sciences, 1993,14,323-5; Vakil, N., Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2004,19,1041-1049). En general, se halla que los antagonistas de la bomba de ácido son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluyendo la enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), gastritis, infección de *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), dolor visceral, ardor estomacal, náuseas, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de las vías aéreas o asma (Kiljander, Toni O, American Journal of Medicine, 2003,115 (Suppl. 3A), 65S-71S.).

40 Como se describió con anterioridad, un antagonista de la bomba de ácido es conocido por suprimir la secreción de ácido gástrico y se ha demostrado que es útil para una variedad de enfermedades causadas por este efecto. Sin embargo, bajo el estado actual de investigación en esta área, el hecho de que el antagonista de la bomba de ácido potencia la motilidad gastrointestinal nunca se ha hallado hasta la fecha y, de manera adicional, la relación entre la secreción de ácido gástrico y la motilidad gastrointestinal no es evidente. Por lo tanto, el hecho de que la supresión de la secreción de ácido gástrico potencia la motilidad gastrointestinal no puede ser previsto para las personas con experiencia en la técnica, que es la base de esta invención, que un antagonista de la bomba de ácido es útil como un fármaco para el ajuste de la función gastrointestinal y un fármaco para la activación de la motilidad gastrointestinal para el tratamiento de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal. Por ejemplo, el sistema digestivo (por ej., el estómago o intestino) pierde su función motora para causar constipación, y el estado de constipación prolongado induce cáncer de colon, obstrucción intestinal, e infarto del intestino porque los materiales descompuestos en los alimentos se retienen en el intestino durante periodos prolongados. La presente invención es útil para prevenir o tratar dichas enfermedades.

55 Los antagonistas de CCK-A, agonista β3, antagonistas de neurotensina, agonistas de opioides, antagonistas de NK1, antagonistas de NK2, agonistas de 5-HT1A, agonistas muscarínicos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de CRF, etc., se han conocido convencionalmente como fármacos para el ajuste de la función gastrointestinal y fármacos para la activación de la motilidad gastrointestinal, pero, sin embargo, un antagonista de la bomba de ácido nunca se ha conocido por ser útil para un fármaco para el ajuste de la función gastrointestinal y un fármaco para la activación de la motilidad gastrointestinal. La presente invención muestra que un antagonista de la bomba de ácido es eficaz como un fármaco para el ajuste de la función gastrointestinal y un fármaco para la activación de la motilidad

gastrointestinal, lo que significa una alta contribución industrial como nuevas terapias farmacológicas.

Un compuesto de la invención exhibe actividad inhibitoria de la bomba de ácido. Un antagonista de la bomba de ácido de la presente invención puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos.

- 5 Como se discutió anteriormente, un compuesto de la invención exhibe actividad inhibitoria de la bomba de ácido. Un antagonista de la bomba de ácido de la presente invención puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos. Por ejemplo, un antagonista de la bomba de ácido, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, puede administrarse simultáneamente, consecutivamente o por separado en
- 10 combinación con uno o más agentes seleccionados de:
- (i) antagonistas del receptor de histamina H₂, por ej., ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;
 - (ii) inhibidores de la bomba de protones, por ej., omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;
 - 15 (iii) mezclas de antiácidos orales, por ej., Maalox®, Aludrox® y Gaviscon®;
 - (iv) agentes protectores de la mucosa, por ej., polaprezinc, ecabet sódico, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, cloropilina de cobre y plaunotol;
 - (v) agentes antigástricos, por ej., vacuna anti-gastrina, itriglumida y Z-360;
 - (vi) antagonistas de 5-HT₃, por ej., dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron e indisetron;
 - 20 (vii) agonistas de 5-HT₄, por ej., tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxtripitano;
 - (viii) laxantes, por ej., Trifyba®, Fybogel®, Konsyl®, Isogel®, Regular®, Celevac® y Normacol®;
 - (ix) agonistas GABAB, por ej., baclofen y AZD-3355;
 - (x) antagonistas GABA_B, por ej., GAS-360 y SGS-742;
 - 25 (xi) bloqueadores de los canales de calcio, por ej., aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamil, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamil, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudilo;
 - (xii) antagonistas de dopamina, por ej., metoclopramida, domperidona y levosulpirida;
 - 30 (xiii) antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ej., nepadutant, saredutant, talnetant, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);
 - 35 (xiv) agentes para la infección por *helicobacter pylori*, por ej., claritromicina, roxitromicina, roquitamicina, fluritromicina, telitromicina, amoxicilina, ampicilina, temocilina, bacampicilina, asproxilina, sultamicilina, piperacilina, ienampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto y subsalicilato de bismuto;
 - (xv) inhibidores de sintasa del óxido nítrico, por ej., GW-274150, tilarginina, P54, guanidietildisulfuro y nitroflurbiprofeno;
 - 40 (xvi) antagonistas del receptor vainilloide 1, por ej., AMG-517 y GW-705498;
 - (xvii) antagonistas del receptor muscarínico, por ej., trospio, solifenacina, tolterodina, tiotropio, cimetropro, oxitropio, ipratropio, tiquizium, dalifenacina e imidafenacina;
 - (xviii) antagonistas de calmodulina, por ej., escualamina y DY-9760;
 - (xix) agonistas del canal de potasio, por ej., pinacidil, tilisolol, nicorandil, NS-8 y retigabina;
 - 45 (xx) agonistas beta-1, por ej., dobutamina, denopamina, xamoterol, denopamina, docarpamina y xamoterol;
 - (xxi) agonistas beta-2, por ej., salbutamol; terbutalina, arformoterol, meluadrina, mabuterol, ritodrina,

fenoterol, clenbuterol, formoterol, procaterol, tulobuterol, pirbuterol, bambuterol, tulobuterol, dopexamin y levosalbutamol;

(xxii) agonistas beta, por ej., isoproterenol y terbutalina;

5 (xxiii) agonistas alfa 2, por ej., clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;

(xxiv) antagonistas de endotelina A, por ej., bonsetan, atrasentan, ambrisentan, clazosentan, sitaxsentan, fandosentan y darusentan;

(xxv) agonistas μ de opioides, por ej., morfina, fentanilo y loperamida;

(xxvi) antagonistas μ de opioides, por ej., naloxona, buprenorfina y alvimopan;

10 (xxvii) agonistas de motilina, por ej., eritromicina, mitemcinal, SLV-305 y atilmotina;

(xxviii) agonistas de grelina, por ej., capromorelina y TZP-101;

(xxix) estimulantes de la liberación de AchE, por ej., Z-338 y KW-5092;

(xxx) antagonistas de CCK-B, por ej., itriglumida, YF-476 y S-0509;

(xxxi) antagonistas glucagón, por ej., NN-2501 y A-770077;

15 (xxxii) piperacilina, lenampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto y subsalicilato de bismuto;

(xxxiii) antagonistas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), por ej., PNU-126814;

(xxxiv) antagonistas del canal de potasio 3 (SK-3) activado por calcio con pequeña conductancia, por ej., apamina, dequalinio, atracurio, pancuronio y tubocurarina;

(xxxv) antagonistas de mGluR5, por ej., ADX-10059 y AFQ-056;

20 (xxxvi) agonistas de 5-HT3, por ej., pumosestrag (DDP733);

(xxxvii) agonistas de mGluR8, por ej., (S)-3,4-DCPG y mGluR8-A.

25 En términos de sales de adición con ácido farmacéuticamente aceptables, las sales de adición con ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

30 Las sales con bases adecuadas se forman a partir de bases no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley- VCH, Weinheim, Germany, 2002).

35 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede prepararse ampliamente mezclando en conjunto soluciones del compuesto y el ácido o base deseados, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen tanto las formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

45 Se incluyen dentro del ámbito de la invención los complejos tal como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos de fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sd. 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Todas las referencias a un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido incluyen referencias a las sales y a los complejos de los mismos y a los solvatos y complejos de las sales de los mismos.

5 Un compuesto que tiene actividad antagonista de la bomba de ácido incluye polimorfos, profármacos, e isómeros de los anteriores (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos isotópicamente marcados de la presente invención como se definen en la presente memoria.

Como se mencionó con anterioridad, esta invención incluye todos los polimorfos como se definen con anterioridad en la presente memoria.

10 También se encuentran dentro del ámbito de la invención los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). De este modo, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad en sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se mencionan como "profármacos". Puede hallarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

15 Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse por el reemplazo de las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por las personas con experiencia en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

20 (i) en el que el compuesto de esta invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico (-COOH), uno de sus ésteres, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno de -COOH con alcanoiloximetilo (C₁-C₆);

(i) en el que el compuesto de esta invención contiene un grupo funcional alcohol (-OH), uno de sus ésteres, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno de -OH con alcanoiloximetilo (C₁-C₆); y

25 (iii) en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR en la que R no es H), un grupo amida, por ejemplo, el reemplazo de uno o ambos hidrógenos de -NH₂ o NHR con alcanoil (C₁-C₁₀).

Son conocidos en la técnica ejemplos adicionales para los grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos que anteceden y pueden hallarse ejemplos de otros tipos de profármaco en las referencias antes mencionadas, pero no se limitan a estos.

30 Ciertos compuestos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido pueden actuar en sí mismos como profármacos de otros compuestos de esta invención.

35 Los compuestos de esta invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. En el caso en que un compuesto de esta invención contiene un grupo alqueno u alqueno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). En el caso en que el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, un resto aromático o un anillo heteroaromático que incluye nitrógeno en más de dos, puede producirse isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Se deduce que un solo ejemplo puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

40 Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y las mezclas de uno o más de los anteriores. También se incluyen las sales de adición con ácido o base en las que el contra ión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por las personas con experiencia en la técnica, por ejemplo, por cromatografía y cristalización fraccional.

45 Las técnicas convencionales para la preparación/ aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) con el uso de, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC).

50 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico, puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o alcalino, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-pentiletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en enantiómeros ópticamente puros por medios conocidos por las personas con experiencia en la técnica.

Los compuestos quirales que tienen actividad antagonista de la bomba de ácido (y sus precursores quirales) pueden

obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida con el uso de cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% isopropanol, normalmente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

- 5 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas para las personas con experiencia en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

10 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de esta invención en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa usualmente hallados en la naturaleza.

Los ejemplos de isotopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isotopos de hidrógeno, tal como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

- 15 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isotopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de la facilidad de incorporación y los medios fáciles de detección.

20 La sustitución con isotopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas, que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento de la vida media in vivo o los reducidos requisitos de dosificación y por consiguiente pueden preferirse en ciertas circunstancias.

La sustitución con isotopos emisores de positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

25 Los compuestos isotópicamente marcados que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por las personas con experiencia en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ej., D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

30 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tal como precipitación, cristalización, liofilización o secado por aspersión, o secado por evaporación. Puede usarse para este fin secado por microondas o radiofrecuencia.

35 Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o cualquier combinación de los anteriores). Generalmente, pueden administrarse como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto a los compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tal como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosis.

40 Por lo tanto, la presente divulgación proporciona la combinación que comprende un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido, su solvato o profármaco, y un compuesto (o un grupo de compuestos como segundo ingrediente activo) seleccionados de uno o más fármacos farmacéuticamente activos. Además, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha combinación junto con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, especialmente para el tratamiento de una variedad de enfermedades

45 causadas por la motilidad gastrointestinal anormal. Además, la presente divulgación proporciona un kit que comprende una primera composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un segundo agente activo; y un recipiente.

50 Se desvela en la presente memoria un kit que comprende un compuesto que tiene una actividad agonista de la bomba de ácido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de una variedad de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal. Un empaque comercial que comprende la composición farmacéutica que contiene el compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un material escrito asociado con este, en el que se declara en el material escrito que el compuesto puede o debe usarse para tratar una variedad de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal.

55 El término "tratar", como se usa en la presente memoria, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir

el trastorno o la afección al que aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, incluye no solo tratar enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal sino también en un sentido amplio incluye aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y el concepto de la denominada prevención.

- 5 Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

10 Un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido se administra en una dosis suficiente para potenciar una variedad de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal. Dichas cantidades terapéuticamente eficaces se determinarán usando técnicas de optimización de rutina que dependen de la afección particular a tratar, la condición del paciente, la vía de administración, la formulación, el criterio del médico y otros factores evidentes para las personas con experiencia en la técnica en vista de la presente divulgación.

Un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede incorporarse en una composición terapéutica. Dichos agentes farmacéuticos se combinan con un vehículo o portador de administración farmacéuticamente aceptables.

- 15 Un vehículo de administración farmacéuticamente aceptable incluye disolventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes isotónicos y de retraso de la absorción que son compatibles con la administración farmacéutica. El vehículo también puede incluir otros componentes activos o inertes.

20 La eficacia terapéutica de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede determinarse en vista de la presente divulgación por procedimientos terapéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ej., para determinar la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población).

25 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosis para su uso en seres humanos. La dosis puede variar dependiendo de la formulación y de la vía de administración. Para cualquier antagonista de la bomba de ácido usado en el procedimiento divulgado en la presente memoria, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática en la circulación que incluye la IC₅₀ como se determina en el cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar de manera más exacta las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución y espectrómetro de masa.

30 La persona con experiencia apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis y frecuencia requerida para tratar eficazmente a un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, la severidad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, estado de salud general y/o edad del mamífero, y otras enfermedades presentes. Más aún, el tratamiento de un mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede incluir un solo tratamiento, un tratamiento intermitente o una serie de tratamientos, pero no se limita a estos.

35 Particularmente, la cantidad precisa de los compuestos administrados a un paciente humano serán responsabilidad del médico tratante. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una cantidad de factores que incluyen la edad y el sexo del paciente, la afección precisa tratada y su severidad, y la vía de administración.

40 Los compuestos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido se administran de manera conveniente en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse de manera conveniente para su uso de modo convencional en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. También se divulgan en la presente memoria composiciones que comprenden un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido.

45 Si bien es posible que los compuestos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido se administren como un compuesto químico bruto, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica. Las formulaciones comprenden los compuestos junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables para este fin y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos pueden ser aceptables en el sentido de ser comprables con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para sus receptores.

50 Una composición terapéutica está formulada de modo que sea compatible con su vía de administración pretendida. Los ejemplos no limitativos de vías de administración incluyen la administración parenteral, por ej., intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ej., por ingestión o inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones pueden realizarse como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, (181 1 ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)).

55 La vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y del trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse en forma conveniente en forma de pauta posológica y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en el arte de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar los compuestos ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general,

las formulaciones se preparan mediante la asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, después, si es necesario, se da forma al producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tal como cápsulas, obleas o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) en las que cada uno contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

10 Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada con el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, un agente lubricante, agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente estar revestidos o ranurados y pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en ellos.

15 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, y solutos que tornan la formulación isotónica con la sangre del receptor final; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, en viales y ampollas sellados, y también almacenarse en condición secada por congelamiento (liofilizados) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita previamente.

20 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como supositorio con los vehículos usuales tal como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa o acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

30 Los compuestos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden formularse como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

35 Además de los ingredientes particularmente mencionados más arriba, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

40 La presente divulgación se refiere también a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente divulgación, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y un segundo agente terapéutico como se describe en la presente memoria. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un bolsillo de papel dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un recipiente individual no dividido. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran en formas farmacéuticas diferentes (por ej., oral y parenteral), se administran en intervalos de dosis diferentes, o cuando el médico que extiende la receta prefiere la titulación de los componentes individuales de la combinación.

45 Un ejemplo de dicho kit es el denominado empaque tipo blíster. Los empaques tipo blíster son muy conocidos en la industria del empackado y se están usando ampliamente para el empackado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los empaques tipo blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido revestida con una película de material plástico preferentemente transparente.

50 Durante el procedimiento de empackado, se forman cavidades en la película de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y las formas de los comprimidos o de las cápsulas a empackar. Después, los comprimidos o las cápsulas se colocan en las cavidades y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la película de plástico en la cara de la película opuesta de la dirección en la que se forman las cavidades. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en las cavidades entre la película de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del empaque tipo blíster mediante la aplicación de presión manual sobre las cavidades por lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. Después, el comprimido o la cápsula puede retirarse a través de dicha abertura.

Procedimientos de ejemplo de terapia combinada

En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar un compuesto que tiene actividad antagonista de la bomba de ácido en combinación con uno o más segundos agentes activos y/o en combinación con terapia de radiación o cirugía. La administración de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido y los segundos agentes activos a un paciente pueden ocurrir simultáneamente o consecutivamente mediante la misma o diferentes vías de administración. La adecuación de la vía de administración particular empleada para el agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ej., si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de ingresar al torrente sanguíneo) y la enfermedad tratada. Las vías de administración recomendadas para los segundos agentes activos son conocidas para las personas con experiencia en la técnica. Véase, por ej., Physicians' Desk Reference.

En una realización, un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido o el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg o con máxima preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg o con máxima preferencia de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria procedimientos de tratamiento, prevención y/o manejo de una variedad de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal, que comprenden administrar un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido en conjunción con (por ej., antes, durante o después) terapia convencional incluyendo, pero sin limitación, otra terapia de base no farmacológica usada en la actualidad. Sin pretender limitarse con la teoría, se considera que un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran de manera concurrente con terapia convencional.

En ciertas realizaciones, el segundo agente activo se administra en forma concomitante con un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido o se administra con una demora de 1-50 horas. En ciertas realizaciones, un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido se administra primero, seguido de la administración con el segundo agente activo con un retraso de 1-50 horas. En otras realizaciones, el segundo agente activo se administra primero por administración de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido con un retraso de 1-50 horas. En algunas realizaciones, el retraso es de 24 horas.

En una realización, un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.000 mg/día solo o en combinación con un segundo agente activo desvelado en la presente memoria, antes, durante o después del uso de terapia convencional.

En otra realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria comprenden a) administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento, una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.000 mg/día de un compuesto que tiene actividad antagonista de la bomba de ácido y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente activo tal como un agente de cuidado de soporte.

El modo de administración del compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido y el fármaco concomitante no está limitada particularmente, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante solo deben combinarse en el momento de la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una sola preparación obtenida por el procesamiento simultáneamente del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante que se han preparado por separado, por la misma vía de administración en un modo escalonado, (4) administración simultáneamente de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por vías de administración diferentes, (5) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración en un modo escalonado (por ej., administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y lo similar. A continuación, estos modos de administración se abrevian colectivamente como el fármaco concomitante de la presente invención.

Cuando los compuestos que tienen una actividad antagonista de la bomba de ácido se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos (segundos agentes activos), los compuestos pueden administrarse ya sea secuencialmente o simultáneamente por una cualquier vía conveniente.

Las combinaciones referidas con anterioridad pueden presentarse convenientemente para su uso en la forma de una formulación farmacéutica y, de este modo, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se describe más arriba junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la presente invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse ya

sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

- 5 Cuando un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán ampliamente apreciadas por las personas con experiencia en la técnica.
- Del mismo modo, cuando un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán ampliamente apreciadas por las personas con experiencia en la técnica.
- 10 Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria eficaz, como se menciona con anterioridad en la presente memoria, o una de sus fracciones adecuadas, del ingrediente activo. Por ejemplo, una dosis diaria de un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido puede ser de 0,1 mg a 3.000 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 1.000 mg. Como se mencionó con anterioridad, una dosis puede depender del estado de los pacientes individuales y no se limita a estas.
- 15 El sujeto adecuado al que se ha de administrar un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido o una composición farmacéutica que contiene el compuesto es un mamífero, incluyendo seres humanos. Entre estos, es preferible un mamífero con una variedad de enfermedades causadas por la motilidad gastrointestinal anormal. Es más preferible un mamífero con un pH gástrico bajo causado por la secreción de ácido gástrico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una actividad antagonista de la bomba de ácido para su uso para tratar los síntomas de la motilidad gastrointestinal reducida por la disminución de la contracción irregular del duodeno dentro de una hora desde la administración oral seguido de la reactivación de las contracciones migratorias interdigestivas de fase III.

5 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

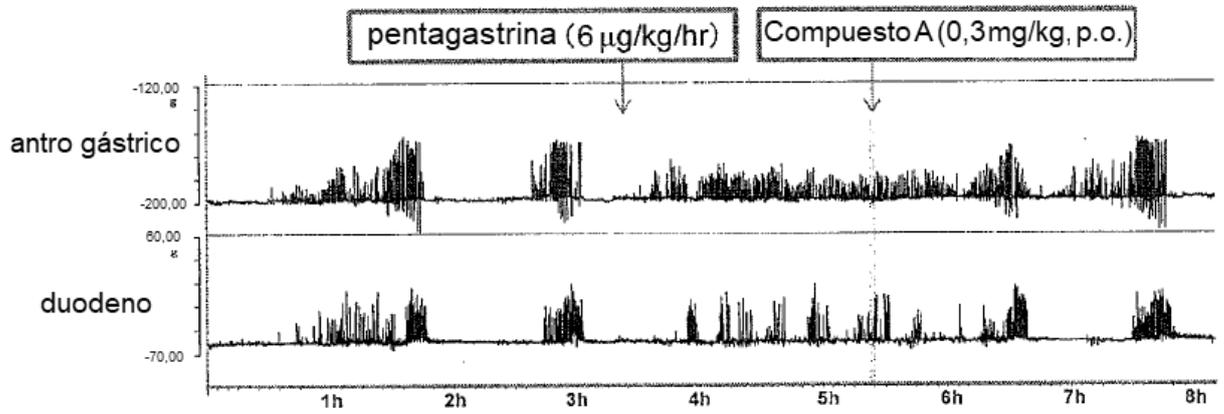
- (1) (S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida;
- 10 (2) (S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;
- (3) (S)-(-)-4-[(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida;
- (4) (-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- (5) (-)-8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- 15 (6) 8-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- (7) 8-(4-fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- 20 (8) 8-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-carboxamida;
- (9) (8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-il)(morfolino)metanona;
- (10) 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina;
- (11) 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina;
- 25 (12) N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina;
- (13) 1-[5-2-fluorofenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina;
- (14) N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina;
- (15) 8-[[2,6-dimetilbencil]amino]-N-[2-hidroxietil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
- (16) (7R,8R,9R)-7-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-8-ol;
- 30 (17) 5,6-dimetil-2-(4-fluoro-fenilamino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)pirimidina;
- (18) (S)-N,N,2,3-tetrametil-8-O-tolil-3,6,7,8-tetrahidrocromen[7,8-d]imidazol-5-carboxamida; y
- (19) 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metil]-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

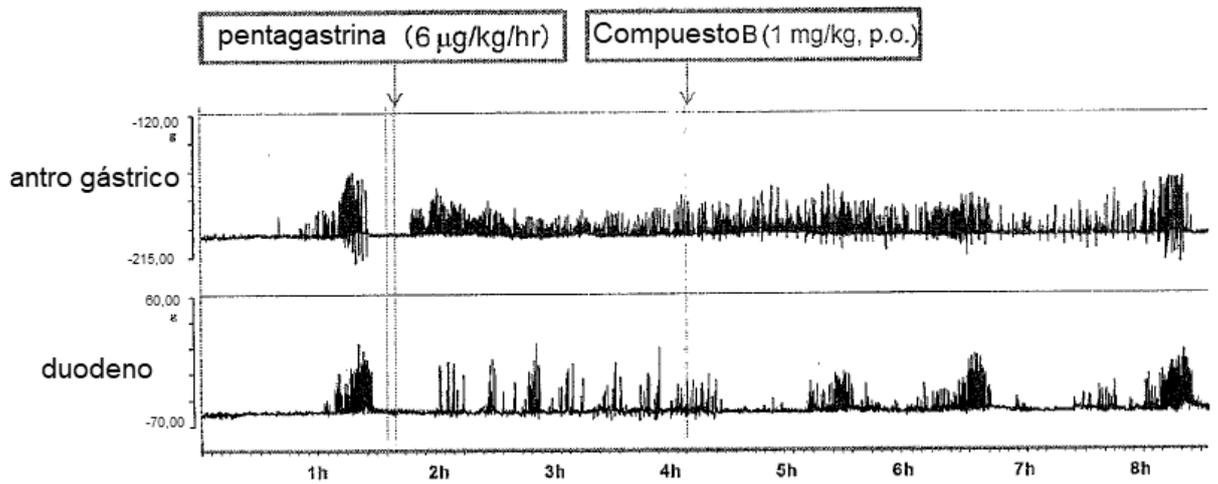
- 35 (1) (S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida;
- (4) (-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- (13) 1-[5-2-fluorofenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina;
- (15) 8-[[2,6-dimetilbencil]amino]-N-[2-hidroxietil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida; y
- (17) 5,6-dimetil-2-(4-fluoro-fenilamino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)pirimidina.

40 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que se define en la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso para tratar los síntomas de la motilidad gastrointestinal reducida por la disminución de la contracción irregular del duodeno dentro de una hora desde la administración oral seguido de la reactivación de las contracciones migratorias interdigestivas de fase III (IMC).

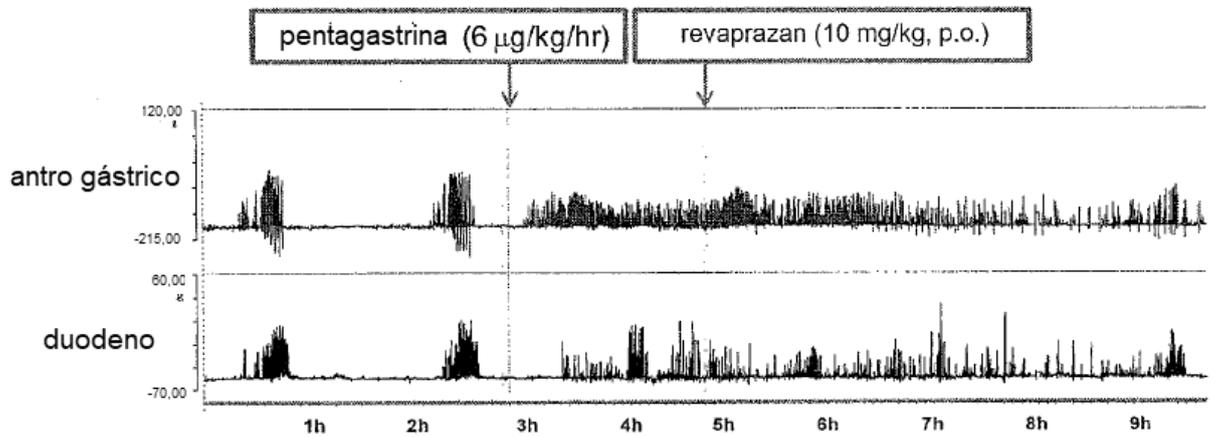
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

