

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 100**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 5/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2015 PCT/JP2015/002478**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15174098**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2015 E 15793503 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3142666**

54 Título: **Agonista de receptores de 5-HT4 para gastroparesia**

30 Prioridad:

**16.05.2014 US 201461994432 P**

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

**16.03.2021**

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;  
YAMAMOTO, TOSHINORI;  
SHIMADA, KAORU y  
NOGUCHI, HIROHIDE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 812 100 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

Agonista de receptores de 5-HT4 para gastroparesia

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a ácido 4-{{[4-{{(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)-oxi)metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se puede denominar el compuesto A en la presente memoria descriptiva, para su uso en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano. En particular, se refiere al compuesto A con agonismo selectivo de receptores de 5-HT4 que es útil para tratar gastroparesia, o prevenir o retrasar la aparición o la progresión de la gastroparesia. La presente invención se refiere a un método de tratamiento de la gastroparesia o a un método de prevención o retraso de la aparición o la progresión de la gastroparesia, y estos métodos se caracterizan por causar menos acontecimientos adversos no deseables. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la gastroparesia o la prevención o el retraso de la aparición o la progresión de la gastroparesia, y esta composición farmacéutica se caracteriza por causar menos acontecimientos adversos no deseables. Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de la gastroparesia o la prevención o el retraso de la aparición o la progresión de la gastroparesia, y este compuesto se caracteriza por causar menos acontecimientos adversos no deseables.

20 **Técnica anterior**

La gastroparesia, que significa estómago débil, es una parálisis del sistema gastrointestinal (GI). Es un tipo de neuropatía que causa la interrupción o el incorrecto funcionamiento del sistema nervioso autónomo que da como resultado el retardado vaciamiento gástrico tras la ingestión de una comida. El estómago tiene dos partes. La porción superior denominada el estómago proximal o fondo es donde se recoge la comida tragada y el líquido. La porción inferior denominada el estómago distal o antro es donde la comida se bate de un lado para otro hasta que se rompe en pequeños fragmentos y luego se expulsa al duodeno que es la primera parte del intestino delgado. El vaciamiento de la fase sólida se determina por las poderosas contracciones circulares del antro.

El nervio vago controla el movimiento de la comida a través del tubo digestivo. En individuos normales, una onda coordinada de actividad avanza por el antro aproximadamente tres veces por minuto tras la ingestión de una comida sólida que causa que se contraiga el estómago. Concretamente, el estómago se vacía en el plazo de aproximadamente 90-120 minutos después de comer. Cuando se daña el nervio vago o tiene deficiencias, los músculos estomacales no funcionan apropiadamente y la contracción del estómago se vuelve muy lenta y/o menos frecuente. Como resultado, el movimiento de la comida se ralentiza o detiene. La gastroparesia es el término médico para esta afección.

En individuos con gastroparesia, la onda eléctrica reduce la velocidad y el estómago se contrae menos frecuentemente y algunas veces con menos fuerza, causando que la comida se asiente en el estómago. Normalmente, los músculos del estómago se contraen aproximadamente tres veces por minuto y el estómago se vacía en el plazo de aproximadamente 90-120 minutos después de comer.

Las principales causas de la gastroparesia incluyen, pero no se limitan a, síndromes posvirales, anorexia nerviosa, cirugía en el estómago o el nervio vago, medicaciones, particularmente anticolinérgicos y narcóticos (o cualquier otro fármaco que ralentice las contracciones en el intestino), enfermedades por reflujo gastroesofágico, trastornos del músculo liso tales como amiloidosis y esclerodermia, enfermedades del sistema nervioso tales como migraña abdominal y enfermedad de Parkinson, y trastornos metabólicos tales como hipotiroidismo, esclerosis múltiple y fármacos que incluyen anticolinérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, opioides, antidepresivos.

En el 40 % de los casos, la gastroparesia no tiene causa conocida. La enfermedad, sin embargo, ocurre en aproximadamente 25 % a 35 % de los diabéticos, encontrando un estudio que la prevalencia del trastorno es de hasta el 59 %. {{NPL 1}} Soykan, I. et al., Dem Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles treatment and long-term follow-up of patients with gastroparesis, Dig. Dis. Sci. 11: 2398-2404, 1998; {{NPL 2}} Hiba, R., Is there a difference in the prevalence of gastrointestinal symptoms between type 1 and type 2 diabetics? Gastroenterology, 4: A79, 1999]. Por tanto, la diabetes también es una causa importante de la gastroparesia. Los niveles de glucosa en sangre de pacientes diabéticos frecuentemente siguen siendo altos durante largos periodos. La alta glucosa en sangre provoca cambios químicos en los nervios y daña los vasos sanguíneos que llevan oxígeno y nutrientes al nervio vago. Como resultado, al menos 20 % de las personas con diabetes de tipo I desarrollan gastroparesia. La gastroparesia también ocurre en personas con diabetes de tipo II, aunque menos frecuentemente. No es evidente por qué la prevalencia de esta enfermedad es demasiado alta en la población diabética; sin embargo, parece que el control de la glucosa es importante puesto que la hiperglucemia provoca el retraso en el vaciamiento gástrico y agrava los síntomas asociados a la enfermedad.

Los síntomas típicos de la gastroparesia incluyen saciedad temprana, pérdida de peso, hinchazón abdominal, molestia abdominal, dolor epigástrico, anorexia, náuseas y vómitos. Estos síntomas pueden ser leves o intensos. Además, debido a que la comida persiste en el estómago, la gastroparesia puede conducir a complicaciones tales

como el crecimiento bacteriano excesivo de la fermentación de la comida, endurecimiento de la comida en las masas sólidas llamadas bezoares que pueden provocar náuseas, vómitos y la obstrucción en el estómago. Los bezoares pueden ser peligrosos si bloquean el paso de la comida en el intestino delgado.

5 Los tratamientos actualmente disponibles no son completamente eficaces y frecuentemente están asociados con acontecimientos adversos no deseables. Por ejemplo, se pueden administrar agentes procinéticos y antieméticos para tratar el retraso del vaciamiento gástrico ({NPL 3} McCallum, R. et al. Diabetic and nondiabetic gastroparesis: Current Treatment Options Gastroenterology, 1: 1-7, 1998). La débil correlación entre el vaciamiento gástrico y la intensidad de los síntomas se conoce como({NPL 4} Digestion, 60: 422-427, 1999; {NPL 5} Diabetes Care, 24: 1264-1269, 2001). La promoción del vaciamiento gástrico no conduce simplemente al tratamiento de la gastroparesia, que dificulta el tratamiento de la gastroparesis. Está limitado el fármaco eficaz con seguridad suficiente ({NPL 6} Gastroenterol Hepatol, 6: 1-16, 2010).

15 La eritromicina intravenosa es frecuentemente el tratamiento de elección para pacientes que no pueden tomar medicaciones orales debido a la intensidad de la enfermedad u otros problemas. Sin embargo, la eritromicina puede provocar toxicidad GI, ototoxicidad, colitis pseudomembranosa y la inducción de cepas bacterianas resistentes. Se reconoce que el efecto de la eritromicina se reduce por el uso a largo plazo. No se observa efecto de mejora de los síntomas en pacientes con gastroparesia en la motilida, macrólido de tipo motilina. A una dosis de promoción del vaciamiento gástrico, los agonistas de la motilina (por ejemplo, eritromicina) provocan la inhibición de la acomodación, y empeoran la saciedad temprana de los pacientes con gastroparesia.

20 Para pacientes que pueden tomar medicaciones orales, la cisaprida, que es un agonista de 5-HT4, es probablemente el más eficaz. La cisaprida se ha retirado por motivos de seguridad. Los acontecimientos adversos de la cisaprida incluyen molestia abdominal y elevada frecuencia de defecación. Además, existen importantes interacciones entre los fármacos que pueden provocar arritmias cardíacas; por tanto, el fármaco está ampliamente limitado en cuanto a su disponibilidad en el mundo. Parece que los agonistas de 5-HT4 no son un problema desde el aspecto mecanístico en la mejora de los síntomas, debido a que la cisaprida se aplicó a la gastroparesia. Pero todavía no están clínicamente disponibles los agonistas de 5-HT4.

25 La metoclopramida en formas orales e inyectables es el único tratamiento actualmente autorizado para la gastroparesia en los Estados Unidos. La metoclopramida es un antagonista de la dopamina y actúa estimulando las contracciones de los músculos estomacales para ayudar a vaciar la comida. Tradicionalmente, el tratamiento de la gastroparesia con la metoclopramida es por inyección o vía oral. La metoclopramida está actualmente disponible en forma de comprimidos, forma de inyección y forma de jarabe, con el nombre REGLAN (A.H. Robbins Company). La taquifilaxia puede desarrollar los efectos beneficiosos de la metoclopramida en algunos pacientes.

30 Sin embargo, la metoclopramida tiene un perfil significativo de acontecimientos adversos que incluyen fatiga, insomnio, depresión, ansiedad y dificultad con el movimiento físico. Ha ocurrido depresión mental en pacientes con y sin antecedentes de depresión. Los síntomas varían de leves a intensos, que incluyen ideas de suicidio y suicidio. Otros acontecimientos adversos incluyen movimientos involuntarios de las extremidades y muecas faciales, tortícolis, crisis oculógira, protrusión rítmica de la lengua, habla de tipo bulbar, trismo y reacciones distónica tales como estridor y disnea.

35 Además, la domperidona es una versión menos potente de la metoclopramida. Además, los antieméticos se usan algunas veces para aliviar uno o más síntomas de la gastroparesia (es decir, náuseas, vómitos), pero, a diferencia de, por ejemplo, la metoclopramida, no tratan el trastorno subyacente aumentando la motilidad gástrica. En realidad, la gastroparesia implica múltiples síntomas, además de la emesis, y el médico habitual no esperaría que un fármaco que trata la emesis solo sea un tratamiento adecuado de la gastroparesia. La domperidona no está disponible en los Estados Unidos para prolongación de QT.

40 En pacientes con gastroparesia, la absorción a través del tubo GI es impredecible y mucho menos eficaz que la normal, teniendo la predictibilidad y la eficacia una relación inversa con la intensidad de los síntomas.

45 Así, cuando más intensos sean los síntomas, es menos probable que la administración por vía oral llegue a ser una opción para el tratamiento. La complicada materia adicional de la administración por vía oral es el hecho de que los pacientes con gastroparesia frecuentemente tienen síntomas tales como vómitos y náuseas. Si tienen lugar los vómitos, se desconoce la cantidad de administración oral que queda en el estómago, y el resultado del tratamiento es incluso menos predecible.

50 El documento de patente WO2012/127878 desvela que el compuesto A aumentó la actividad motora antral gástrica en perros sanos en modo dependiente de la dosis y fue aproximadamente 1000 veces más potente que la cisaprida en potenciar la motilidad antral gástrica.

#### 65 Lista de referencias

#### Literatura de patentes

{PL 1} WO2006/090224

{PL 2} WO2012/127878

## 5 Literatura no patente

{NPL 1} Soykan, I. et al., Dig. Dis. Sci., 11: 2398-2404, 1998

{NPL 2} Hiba, R., Gastroenterology, 4: A79, 1999

{NPL 3} McCallum, R. et al., Current Treatment Options Gastroenterology, 1: 1-7, 1998

10 {NPL 4} Sturm, A. et al., Digestion, 60: 422-427, 1999

{NPL 5} Jones, K. et al., Diabetes Care, 24: 1264-1269, 2001

{NPL 6} Parkman, H. et al., Gastroenterol Hepatol, 6: 1-16, 2010

## 15 Sumario de la invención

### Problema técnico

En vista de lo anterior, claramente existe una necesidad médica sin cumplir referente al tratamiento de la gastroparesia. Se han esperado potentes fármacos con mejorada seguridad para el tratamiento de la gastroparesia. Entonces, existe una clara necesidad de métodos de tratamiento mejorados de la gastroparesia.

### Solución al problema

Los presentes inventores hicieron una amplia investigación sobre agentes medicinales para tratar la gastroparesia y encontraron que el compuesto A que tiene agonismo selectivo de receptores de 5-HT4 ejerce efectos terapéuticos para la gastroparesia con menos acontecimientos adversos no deseables observados en medicaciones convencionales.

Así, es un objeto de la presente invención proporcionar el compuesto A que tiene agonismo selectivo de receptores de 5-HT4, que es útil para tratar la gastroparesia, o prevenir o retrasar la aparición o la progresión de la gastroparesia.

Además, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de la gastroparesia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un método para el tratamiento de la gastroparesia en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto animal que incluye un sujeto mamífero el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un método para el tratamiento de la gastroparesia en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto animal que incluye un sujeto mamífero en necesidad de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La gastroparesia se puede provocar por condiciones que incluyen diabetes, síndromes posvirales, anorexia nerviosa, cirugía del estómago o nervio vago, amiloidosis, esclerodermia, migraña abdominal, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, esclerosis múltiple y fármacos que incluyen anticolinérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, opioides y antidepresivos. Además, la gastroparesia puede ser un síntoma de cualquiera de las afecciones anteriores. La gastroparesia se puede tratar, mientras se minimiza al menos un acontecimiento adverso no deseable asociado a la administración de una formulación convencional del compuesto A (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.

La clave de la presente invención es la siguiente:

[1] uso de 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 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la gastroparesia en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero;

[2] el uso del punto [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 usa en combinación con uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de la gastroparesia o los síntomas de la misma;

[3] una composición farmacéutica para el tratamiento de la gastroparesia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 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;

[4] la composición farmacéutica del punto [3], que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de la gastroparesia o los síntomas de la misma;

[5] un método para el tratamiento de la gastroparesia en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero en

necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)-oxi)metil)piperidin-1-il}metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[6] el método para el tratamiento de la gastroparesia descrito en el punto [5], en donde se alivia al menos un síntoma de la gastroparesia;

[7] el método según el punto [6], en donde dicha gastroparesia se provoca por al menos una afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndromes posvirales, anorexia nervosa, cirugía del estómago o nervio vago, amiloidosis, esclerodermia, migraña abdominal, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, esclerosis múltiple y fármacos que incluyen anticolinérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, opioides, antidepresivos, o dicha gastroparesia es un síntoma de cualquiera de las afecciones anteriores;

[8] el método del punto [5] al punto [7], que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de la gastroparesia;

[9] un método para el tratamiento de la gastroparesia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il}metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero en necesidad;

[10] el método del punto [9], que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de la gastroparesia;

[11] ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il}metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la gastroparesia en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero;

[12] el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [11] para su uso en el tratamiento de la gastroparesia, en donde dicha gastroparesia se reduce en al menos un síntoma de la gastroparesia; y

[13] el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [12], en donde dicha gastroparesia se provoca por al menos una afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndromes posvirales, anorexia nervosa, cirugía del estómago o nervio vago, amiloidosis, esclerodermia, migraña abdominal, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, esclerosis múltiple y fármacos que incluyen anticolinérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, opioides, antidepresivos, o dicha gastroparesia es un síntoma de cualquiera de las afecciones anteriores.

### Efectos ventajosos de la invención

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto A de la presente invención que tiene fuertes efectos sobre el vaciamiento gástrico es útil para el tratamiento de la gastroparesia.

Concretamente, los presentes inventores descubrieron que el compuesto A de la presente invención tiene la propiedad deseable para el tratamiento de la gastroparesia usando el modelo de gastroparesia inducido por clonidina en perros. También se ha descubierto que el compuesto A de la presente invención tiene potencia mucho menos fuerte (superior a 3.000 veces) que la de la cisaprida en los modelos anteriores.

Además, también se ha observado el excelente efecto del compuesto A contra la gastroparesia en el ser humano. Concretamente, también se han mejorado los parámetros de vaciamiento gástrico (GE), tiempo de vaciamiento gástrico a la mitad ( $GET_{1/2}$ ) tras la administración por vía oral del compuesto A al ser humano.

### Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 es un gráfico que muestra el cambio absoluto desde el nivel inicial en  $GET_{1/2}$  tras la administración única por vía oral del compuesto A a varones humanos sanos.

### Descripción de las realizaciones

El compuesto A, ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il}metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico se desvela en el documento de patente WO2006/090224.

El compuesto A de la presente invención incluye solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, isómeros y compuestos isotópicamente marcados.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto anterior una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto anterior en necesidad una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto animal que incluye un sujeto mamífero el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención proporciona el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero.

El término "sujeto animal", como se usa en el presente documento, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Los ejemplos de sujeto mamífero adecuado pueden incluir, sin límite, ser humano, roedores, animales de compañía, ganado y primates. Los roedores adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ratones, ratas, hámsteres, jerbos y cobayas. Los animales de compañía adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, gatos, perros, conejos y hurones. El ganado adecuado puede incluir, pero no se limita a, caballos, cabras, ovejas, cerdos, ganado vacuno, llamas y alpacas. Los primates adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, chimpancés, lémures, macacos, titís, monos araña, monos ardilla y cercopitecos verdes. Los ejemplos de sujeto no mamífero adecuado pueden incluir, sin límite, aves, reptiles, anfibios y peces. Los ejemplos no limitantes de aves incluyen pollos, pavos, patos y gansos.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir o prevenir la aparición o la progresión del trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, ya que "tratar" se define inmediatamente anteriormente.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados del compuesto A, excepto por el hecho de que uno o más átomos se pueden sustituir por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención 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 de la presente invención, los profármacos del mismo, los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, de dichos ésteres o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en el ensayo de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos de hidrógeno tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar una ventaja terapéutica resultante de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo elevada semivida *in vivo* o requisito de administración reducido y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados del compuesto A de la presente invención y los profármacos del mismo se pueden preparar, en general, llevando a cabo el procedimiento desvelado en la publicación de patente (WO2006/090224), y sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

La presente invención incluye formas de sal del compuesto A como se obtuvieron.

Como el compuesto A de la presente invención es un compuesto básico, son capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la presente invención del compuesto A son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas. Las sales de adición de ácido se pueden preparar mediante procedimientos convencionales.

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

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención los bioprecusores (también denominados "profármacos") del compuesto A. Un bioprecursor del compuesto A es un derivado químico del mismo que se convierte fácilmente de nuevo en el compuesto parental del compuesto A en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor del compuesto A se convierte de nuevo en el compuesto parental A después de que se haya administrado el bioprecursor y haya sido absorbido por un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, por ejemplo, un sujeto humano. Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975 (T Higuchi and W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Cuando el compuesto A de la presente invención forma solvatos tales como hidratos, dichos solvatos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Para tratar o prevenir enfermedades gastrointestinales que incluyen gastroparesia, un nivel de administración adecuado del compuesto A de la presente invención a un humano adulto (60 kg/peso) es aproximadamente 0,0001 a 1000 mg por día, preferentemente aproximadamente 0,001 a 100 mg por día, y más preferentemente aproximadamente 0,005 a 50 mg por día. El compuesto se puede administrar en una pauta de 1 a 4 veces por día. Sin embargo, en algunos casos se puede usar una administración fuera de estos límites.

El compuesto A de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías anteriores previamente indicadas, y dicha administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o dosis múltiples. Más particularmente, los novedosos agentes terapéuticos de la invención se pueden administrar en una amplia variedad de diferentes formas farmacéuticas, es decir, se pueden combinar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, trociscos, caramelos duros, polvos, esprays, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o aromatizadas. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de la presente invención están presentes en dichas formas farmacéuticas a niveles de concentración que varían de 5 % a 70 % en peso, preferentemente 10 % a 50 % en peso.

Para administración por vía oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato cálcico, difosfato de potasio y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferentemente almidón de maíz, de patata o de tapioca, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son frecuentemente muy útiles para fines de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración por vía oral, el principio activo se puede combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, y, si así se desea, emulsionantes y/o agentes de suspensión también, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para administración parenteral, se pueden emplear las disoluciones del compuesto A de la presente invención en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deben ser adecuadamente tamponadas (preferentemente pH>8) si fuera necesario y el diluyente líquido se vuelve primero en isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las disoluciones aceitosas son adecuadas para fines de inyección intrarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Además, también es posible administrar el compuesto A de la presente invención por vía tópica cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel y esto se puede hacer preferentemente a modo de cremas, gelatinas, geles, pastas, pomadas y similares, según la práctica farmacéutica convencional.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto anterior una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedades gastrointestinales (GI), o prevención o retraso de la aparición o la progresión de enfermedades gastrointestinales, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente o un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero en necesidad del mismo, en donde las enfermedades gastrointestinales están asociadas a la motilidad GI reducida.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades gastrointestinales, o prevenir o retrasar la aparición o la progresión de enfermedades gastrointestinales.

Una realización de la presente invención es una combinación del compuesto A y un fármaco para enfermedades gastrointestinales. Una "combinación" según la invención puede estar presente como una "combinación fija" o como una "combinación de kit de partes". Una "combinación fija" se define como una combinación en donde el (i) al menos un fármaco para enfermedades gastrointestinales; y (ii) el compuesto A están presentes en una unidad. Una "combinación de kit de partes" se define como una combinación en donde el (i) al menos un fármaco para la

enfermedad gastrointestinal; y (ii) el compuesto A están presentes en más de una unidad. Los componentes de la "combinación de kit de partes" se pueden administrar simultáneamente, uno detrás del otro o por separado. La relación molar entre el fármaco para enfermedades gastrointestinales y el compuesto A se usa según la invención dentro del intervalo de desde 1:100 hasta 100:1, tal como desde 1:50 hasta 50:1 o desde 1:20 hasta 20:1 o desde 1:10 hasta 10:1. Los dos fármacos se pueden administrar por separado en la misma relación. Los 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 de receptores de H<sub>2</sub> y fármacos para SII (síndrome del intestino irritable) o estreñimiento. Estos ejemplos son agentes bloqueantes de H<sub>2</sub> tales como cimetidina, ranitidina; así como inhibidores de la bomba de protones tales como piridinilmetilsulfonilbencimidazoles tales como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o sustancias relacionadas, tales como leminoprazol.

Otra realización de la presente invención es una combinación del compuesto A y un fármaco para enfermedades gastrointestinales. La definición de "combinación" es la misma que se ha descrito anteriormente. Dichos fármacos incluyen (1) antagonistas de receptores de la neuroquinina 1, tales como aprepitant y maropitant, (2) antagonista de receptores de 5-HT<sub>3</sub> tales como palonosetrón, granisetron, indisetron, ondansetrón y ramosetrón, (3) esteroides tales como dexametasona, prednisolona y betametasona, (4) antagonista de los receptores dopamínicos tales como domperidona y metoclopramida, (5) fármaco antipsicótico tal como clorpromazina, haloperidol, proclorperazina, (6) fármaco ansiolítico tal como diazepam, alprazolam, nitrazepam y lorazepam, flunitrazepam, lormetazepam, clonazepam, midazolam, oxazepam y clobazam, (7) fármacos antidepresivos, tales como olanzapina y clozapina, (8) antihistamínicos tales como difenhidramina y (9) fármacos antidiabéticos, tales como sulfonilurea que incluye tolbutamida, gliclazida, clorpropamida, glibenclamida, glibuzol, glimidina, nateglinida y mitiglinida; biguanida que incluye metformina y buformina; inhibidor de la aldosa reductasa que incluye epalrestat; inhibidor de alfa-glucosidasa que incluye acarbosa, miglitol, voglibosa; agente sensibilizador de insulina que incluye pioglitazona; inhibidor de DPP-4 que incluye sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y (10) fármacos antiparkinsonianos, tales como precursores de dopamina que incluyen levodopa, agonistas de dopamina que incluyen bromocriptina y talipexol, promotores de la liberación de dopamina que incluyen amantadina, precursores de noradrenalina que incluyen droxidopa, inhibidores de MAO-B que incluyen selegilina, inhibidores de COMT que incluyen entacapona, y anticolinérgicos que incluyen tri-hexifenidilo y biperideno.

Los síntomas de la gastroparesia incluyen náuseas, vómitos, hinchazón posprandial, dolor epigástrico, anorexia y saciedad temprana. En casos más intensos, los pacientes pueden vomitar la comida sin digerir ingerida algunas horas antes y pueden tener un signo de puño percusión positiva junto con signos de pérdida de peso, deshidratación y desnutrición. Las causas sistémicas de la gastroparesia se evalúan probando el paciente para diabetes mellitus, hipotiroidismo, deficiencia de cortisol, hipercalcemia y embarazo. El tragar bario, la endoscopia y el tránsito GI superior pueden descartar la enfermedad de la úlcera péptica y la obstrucción de salida gástrica. El escaso vaciamiento de bario del estómago puede indicar un lento vaciamiento gástrico. Sin embargo, la escintigrafía gástrica es el método de referencia para el apropiado diagnóstico de la gastroparesia. En esta prueba, se le pide al paciente que coma una comida marcada con 99-M tecnecio (Tc)-azufre coloidal u otro ligando radiactivo. Entonces se mide la radiactividad en la región del estómago usando una cámara gamma. La comida debe ser sólida debido a que el vaciamiento de una comida líquida no representa el vaciamiento gástrico real. Los resultados de la prueba se pueden informar como el tiempo de vaciamiento del 50 % de la comida o el porcentaje de vaciamiento en intervalos específicos [Thomforde, G.M. et al., Evaluation of an inexpensive Screening scintigraphic test of gastric emptying, J. Nucl. Med. 36, 93-96 (1995)]. También se puede usar una prueba de respiración que usa comida marcada con <sup>13</sup>C para medir el vaciamiento gástrico. El <sup>13</sup>C se absorbe cuando llega al intestino delgado, y sus mediciones en la respiración pueden indicar el vaciamiento gástrico. [Ghoos, Y.F., et al., Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test, Gastroenterology, 104, 1640-1647 (1993)]. También se puede usar la electrogastrografía (EGG) que mide la actividad eléctrica con electrodos cutáneos similares a los usados en los electrocardiogramas para diagnosticar la gastroparesia. [Stern, R.N. et al. Electrogastrography: Current issues in validation and methodology, Psychophysiology, 24, 55-64 (1987)].

## Ejemplos

La invención se ilustra además como referencia a los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

Tasas de medición del vaciamiento gástrico en perros conscientes

Animales

Se usan cuatro perros beagle macho que pesan 9,9-13,1 kg. Todos los perros se compran de Kitayama Labes Co., Ltd. (Oriental Yeast Co., Ltd.). Los animales se aclimatan a las condiciones de laboratorio durante los experimentos.

Preparación de comida de prueba

Se prepara comida de prueba según el método de Sako F et al. Eur. J. Pharmacol. 395, 165-172, 2000, con una

modificación menor. Concretamente, se mezclan minuciosamente comidas semisólidas calóricas (OKUNOS-A; 14,2 g de hidratos de carbono, 5,1 g de proteína, 2,7 g de grasa, 104 kcal por 100 ml; Horika-foods, Niigata, Japón) con 1 mg/ml de acetaminofeno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japón).

5 Procedimientos experimentales

(1) Preparación de modelo de gastroparesia inducida por clonidina

Se evalúa el vaciamiento gástrico por el método de acetaminofeno (Heading RC et al. Br. J. Pharmacol. 47, 415-421, 1973). Los perros ayunan durante la noche y luego se alimentan con la comida de prueba (10 ml/kg), que se ingiere en el plazo de 3 minutos. Se obtienen muestras de sangre a 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos después de la administración de la comida de prueba. Para proporcionar un modelo de la gastroparesia, se inyectan 0,01 mg/kg de clonidina (agonista alfa2 adrenérgico, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japón) por vía subcutánea 30 minutos antes de la administración de la comida de prueba. El compuesto A, cisaprida, o el vehículo se administra por vía oral inmediatamente antes de la administración de clonidina. Se separa plasma de la sangre por centrifugación a 3.000 g durante 5 min a 4 °C (himac CF15D, Hitachi Koki Co., Ltd., Tokio, Japón). La concentración plasmática de acetaminofeno se mide por CL-espectrometría de masas.

(2) Método de análisis para la determinación de la concentración de acetaminofeno en plasma de perro

(2-1) Instrumentaciones analíticas

Espectrómetro de masas de cuadrupolo triple API4000 (AB SCIEX, Foster City, CA, EE. UU.) sistema de HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) inyector automático Shimadzu SIL-HTc (Shimadzu Corporation, Kioto, Japón)

(2-2) Extracción de acetaminofeno de plasma de perro

Se mezclan alícuotas de plasma de perro (50 microL) y 50 microL de disolución de patrón interno (IS)\* y se agita bien con vórtex, y entonces se diluyen hasta un volumen final de 750 microL con acetato de amonio 50 mM. Como IS, se usa [D<sub>4</sub>]4-acetamidofenol. Tras el acondicionamiento de la placa de 96 pocillos de extracción en fase sólida (SPE) (OASIS HLB, 10 mg/pocillo, 30 microm, Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.) con 700 microL de metanol y 700 microL de agua en secuencia, se transfieren 750 microL de las muestras de plasma a la placa de SPE para la extracción. Entonces se lava la placa de SPE con 700 microL de 5 % de metanol. Las muestras se eluyen dos veces de la placa de SPE en una placa profunda limpia de 96 pocillos mediante la adición de 250 microL de metanol. Entonces se evapora el eluyente a sequedad bajo corriente de nitrógeno suave a 40 °C y se reconstituye en 100 microL de acetonitrilo/ acetato de amonio 10 mM (1/9, v/v). Las muestras se inyectan en columna de HPLC, y entonces el efluente de la columna de HPLC se introduce directamente en la fuente iónica TurbolonSpray, que opera a las siguientes condiciones:

\* 300 ng/ml de [D<sub>4</sub>]4-acetamidofenol: disolución al 10 % de metanol.

(2-3) Condiciones analíticas

45 Condición de HPLC

Columna: Atlantis dC18 3 microm, 4,6 mm D.I. x 50 mm (Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.)  
 Fase móvil: Acetonitrilo/acetato de amonio 10 mM pH 3,5 (2/3)  
 Caudal: 0,8 ml/min  
 Tiempo de adquisición: Isocrático: 2,5 min  
 Temperatura de la columna: 40 °C  
 Temperatura del inyector automático: 15 °C  
 Disolución de lavado del inyector automático: Metanol  
 Volumen de inyección: 10 microL

(2-4) Condición de EM

Fuente iónica: Electropulverización (TurbolonSpray), positiva  
 Tipo de barrido: Monitorización de múltiples reacciones (MRM)  
 Masa de monitorización:

[Tabla 1]

Compuesto	Q1 (uma <sup>1)</sup> )	Q3 (uma)	DP <sup>2)</sup> (V)	CE <sup>3)</sup> (V)	CXP <sup>4)</sup> (V)
Acetaminofeno	152,1	110,0	51	23	8
[D <sub>4</sub> ]4-acetamidofenol	156,1	114,1	56	23	8

1) una representa unidad de masa atómica. 2) DP representa el potencial de ruptura. 3) CE representa energía de colisión. 4) CXP representa el potencial de salida de la celda de colisión.

Gas de colisión (CAD): 5

Gas de cortina (CUR): 10

Gas de fuente iónica 1 (Gas 1): 20

Gas de fuente iónica 2 (Gas 2): 70

Tensión de pulverización iónica (IS): 5000 V

Temperatura (TEM): 600 °C

## Resultados

El vaciamiento gástrico expresado como un acetaminofeno plasmático elevado (APAP) avanzó rápidamente después de que se ingiriera la comida de prueba. La administración subcutánea de clonidina a una dosis de 0,01 mg/kg disminuyó significativamente la concentración plástica de APAP 60 min después de la administración de la comida en perros. Por tanto, los presentes inventores usaron esta dosis de clonidina como un modelo de gastroparesia.

La administración por vía oral del compuesto A (0,3 microg/kg) restauró significativamente el vaciamiento gástrico retardado inducido por la clonidina (0,01 mg/kg) hasta los niveles normales. La cisaprida (1, 3 mg/kg) también invirtió el vaciamiento gástrico retardado.

## Discusión

El compuesto A aceleró el vaciamiento gástrico en la condición de gastroparesia inducida por clonidina. El efecto acelerador del compuesto A (0,3 microg/kg, p.o.) es equivalente al de la cisaprida (1 mg/kg, p.o.). El compuesto A es aproximadamente 3.000 veces más potente que la cisaprida en potenciar el vaciamiento gástrico en este modelo.

## Ejemplo 2

Medición de las tasas de vaciamiento gástrico en la población humana del estudio

Se seleccionan varones sanos, que tenían entre 18 y 55 años y tenían una tasa de vaciamiento gástrico (GE) normal, y se reclutan en el estudio.

Administración de tratamiento

Los sujetos se administran con una dosis oral única del compuesto A a 0,6 y 3 microg. Los sujetos tragaron disolución de administración (20 ml) de concentraciones apropiadas del compuesto A. La botella de administración se aclara con 20 ml de agua, y los sujetos tragaron este aclarado. Entonces, los sujetos tragaron 200 ml de agua a temperatura ambiente, dando como resultado un consumo de fluido total en la administración de 240 ml.

Evaluaciones farmacodinámicas

Se monitoriza GE con la prueba de respiración con <sup>13</sup>C usando el sistema BreathID (Exalenz Bioscience Inc., Modin, Israel), que permite analizar continuamente la respiración del sujeto para el CO<sub>2</sub> exhalado por una cánula nasal usando espectrometría de correlación molecular junto al lecho del paciente. El sistema calcula la relación de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>:<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> en aire exhalado y expresa las relaciones como delta con respecto al nivel inicial. Se realizan mediciones de BreathID 1,5 horas después de la dosis. La tasa de GE de sólidos se evalúa durante el periodo de 4 horas tras la ingestión de una comida de prueba sólida normalizada, que comprende 2 rebanadas de pan, 1 huevo y 150 ml de agua que incluye un yema de huevo que se ha mezclado con 100 mg de <sup>13</sup>C-ácido octanoico (consumo calórico total de 200-300 kcal). La comida de prueba se consume en el plazo de 10 minutos, justo antes de las mediciones de BreathID. Los sujetos tienen una medición de BreathID inicial durante aprox. 3 minutos antes de la ingestión de la comida de prueba tras la medición de su peso corporal. Se calculan automáticamente los parámetros para GE del tiempo de vaciamiento gástrico a la mitad (GET<sub>1/2</sub>), fase de retardo (T<sub>lag</sub>), coeficiente de vaciamiento gástrico (GEC) y el área de vaciamiento gástrico bajo la curva de efecto (AUEC).

Los resultados de los cambios desde el nivel inicial en GET<sub>1/2</sub> se resumen en la Figura 1. Se observa claramente el cambio absoluto desde el nivel inicial en GET<sub>1/2</sub> tras la administración única por vía oral del compuesto A a varones humanos sanos. No se observan acontecimientos adversos intensos (SAE) y acontecimientos adversos no deseables que incluyen acontecimientos cardiovasculares, tales como prolongación de QT/QTc, que han sido los principales motivos de la retirada de la cisaprida, incluso a dosis supraterapéuticas del compuesto A en sujetos sanos humanos.

## Ejemplo 3

Medición de las tasas de vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia

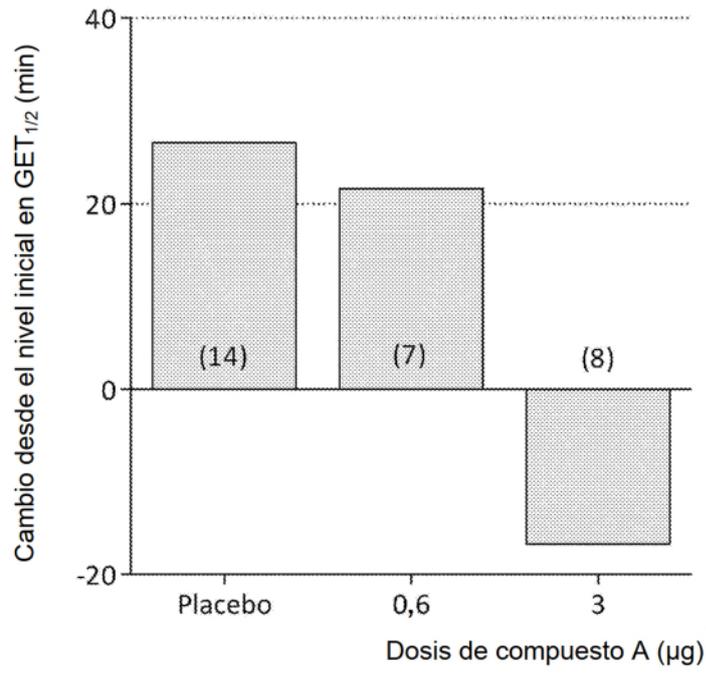
5 Se realizan estudios clínicos en pacientes con gastroparesia. Se confirma el efecto del compuesto A sobre el tiempo de vaciamiento gástrico (GET) con SmartPill (Marca registrada, Given Imaging Ltd.). SmartPill es una cápsula ingerible que mide la presión, pH y temperatura a medida que se desplaza a través del tubo gastrointestinal (GI) para evaluar la motilidad GI. La prueba de monitorización de la motilidad de SmartPill se puede realizar en una clínica o consultorio médico para evaluar trastornos de la motilidad como la gastroparesia (una afección en la que el contenido del estómago se vacía demasiado lentamente) y estreñimiento crónico. En los estudios clínicos se observan un tiempo mejorado del vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito colónico.

10

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la gastroparesia que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de la gastroparesia o los síntomas de la misma.
- 15 3. Ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la gastroparesia en un sujeto animal que incluye un sujeto mamífero.
- 20 4. Ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, en donde se usan ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más compuestos adicionales conocidos por ser útiles en el tratamiento o la prevención de la gastroparesia o los síntomas de la misma.
- 25 5. Ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, en donde dicha gastroparesia se reduce en al menos un síntoma de la gastroparesia.
- 30 6. Ácido 4-{{4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi)metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, en donde dicha gastroparesia se provoca por al menos una afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndromes posvirales, anorexia nerviosa, cirugía del estómago o nervio vago, amiloidosis, esclerodermia, migraña abdominal, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, esclerosis múltiple y fármacos que incluyen anticolinérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, opioides, antidepresivos, o dicha gastroparesia es un síntoma de cualquiera de las afecciones anteriores.

[Fig. 1]



Los valores entre paréntesis indican el número de sujetos administrados.