



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 344 568**

⑯ Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05705267 .2**

⑯ Fecha de presentación : **07.01.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1704146**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

⑭ Título: **Compuestos estereoisómeros y métodos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso central.**

⑯ Prioridad: **07.01.2004 US 534892 P**
09.04.2004 US 560938 P

⑯ Titular/es: **ARYx Therapeutics, Inc.**
6300 Dumbarton Circle
Fremont, California 94555, US

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2010

⑯ Inventor/es: **Irwin, Ian;**
Palme, Monica;
Becker, Cyrus;
Rubens, Courtney y
Druzgala, Pascal

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2010

⑯ Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 344 568 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

Compuestos esteroisómeros y métodos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso central.

5

Antecedentes de la invención

La cisaprida es uno de entre una clase de compuestos conocidos como derivados de benzamida, cuyo compuesto progenitor es metoclopramida. Las patentes US nº 4.962.115 y nº 5.057.525 (colectivamente "Van Dale") describen N-(3-hidroxi-4-piperidinil)benzamidas de cisaprida. Van Dale describe que estos compuestos, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, estimulan la movilidad del sistema gastrointestinal.

Como clase, estos derivados de benzamida tienen varias acciones farmacológicas destacadas. Las actividades farmacológicas destacadas de los derivados de benzamida son debidas a sus efectos sobre los sistemas neuronales que están modulados por el neurotransmisor serotonina. El papel de la serotonina, y de este modo la farmacología de los derivados de benzamida, se ha implicado de forma amplia en una variedad de afecciones durante muchos años. De este modo, la investigación se ha centrado en localizar los sitios de producción y almacenamiento de serotonina, así como la localización de receptores de serotonina en el cuerpo humano a fin de determinar la conexión entre estos sitios y diversas enfermedades o afecciones.

A este respecto, se descubrió que un sitio importante de producción y almacenamiento de serotonina es la célula de tipo enterocromafina de la mucosa gastrointestinal. También se descubrió que la serotonina tiene una poderosa acción estimulante sobre la movilidad intestinal, estimulando el músculo liso intestinal, acelerando el tránsito intestinal, y disminuyendo el tiempo de absorción, como en la diarrea. Esta acción estimulante está asociada también con náusea y vómito.

Debido a su modulación del sistema neuronal serotoníncio en el tubo digestivo, muchos de los derivados de benzamida son agentes antieméticos eficaces y se usan habitualmente para controlar el vómito durante la quimioterapia o radioterapia contra el cáncer, especialmente cuando se usan compuestos muy emetogénicos tales como cisplatino. Esta acción es casi ciertamente el resultado de la capacidad de estos compuestos para bloquear las acciones de serotonina (5HT) en sitios específicos de acción, denominados el receptor de 5HT₃, que se denominó clásicamente en la bibliografía científica como el receptor M de serotonina. La quimioterapia y la terapia con radiación pueden incluir náusea y vómito por la liberación de serotonina a partir de células enterocromafínicas dañadas en el tubo digestivo. La liberación del neurotransmisor serotonina estimula tanto las fibras del nervio vago aferente (iniciando así el reflejo de vomitar) como los receptores de serotonina en la zona de disparo de los quimiorreceptores de la región del área postrema del cerebro. El sitio anatómico para esta acción de los derivados de benzamida, y si tal acción es central (SNC), periférica, o una combinación de las mismas, sigue estando sin resolver (Barnes *et al.*, J. Pharm. Pharmacol. 40: 586-588, 1988). La cisaprida, al igual que los otros derivados de benzamida, parecería ser un agente antiemético eficaz basado en su capacidad para modular la actividad de serotonina en el receptor 5HT₃.

Una segunda acción destacada de los derivados de benzamida es el aumento de la actividad del músculo liso gastrointestinal desde el esófago a través del intestino delgado próximo, acelerando así el tránsito esofágico y del intestino delgado, así como facilitando el vaciado gástrico e incrementando el tono del esfínter esofágico inferior (Decktor *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 147: 313-316, 1988). El documento EP 0640601 Al describe derivados de benzamida que se afirma que son útiles debido a su actividad potenciadora de la función del tubo digestivo. Aunque los derivados de benzamida no son agonistas de receptores colinérgicos *per se*, los efectos del músculo liso mencionados anteriormente se pueden bloquear mediante agentes que bloquean los receptores muscarínicos, tales como atropina, o inhibidores de la transmisión neuronal del tipo tetrodotoxina, que afectan a los canales de sodio. Se ha dado a conocer una actividad de bloqueo similar para los efectos contráctiles de serotonina en el intestino delgado. Actualmente se cree que los efectos principales sobre el músculo liso de los derivados de benzamida son el resultado de una acción agonista sobre una nueva clase de receptores de serotonina denominada como receptores 5HT₄ que están localizados en interneuronas en el plexo mientérico de la pared intestinal. La activación de estos receptores potencia subsiguientemente la liberación de acetilcolina desde terminales de nervios parasimpáticos localizados próximamente a los alrededores de fibras de músculo liso, y es la combinación de acetilcolina con sus receptores en las membranas del músculo liso lo que dispara realmente la contracción muscular.

Por ejemplo, en las patentes US nº 6.331.401 y nº 6.632.827 se puede encontrar una discusión de diversos receptores 5HT, incluyendo los receptores 5H4.

La cisaprida se ha usado principalmente para tratar la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD). Esta enfermedad se caracteriza por el flujo inverso de los contenidos del estómago al esófago. Uno de los factores más importantes en la patogénesis en la enfermedad del reflujo gastroesofágico es una reducción en la barrera de presión debido al fallo del esfínter esofágico inferior. El fallo del esfínter esofágico inferior puede surgir debido a una baja presión basal, a relajación del esfínter, o a un incremento no compensado en la presión intragástrica. Otros factores en la patogénesis de la enfermedad son vaciamiento gástrico retrasado, insuficiente aclaramiento esofágico debido a peristalsis alterada, y la naturaleza corrosiva del material de reflujo que puede dañar la mucosa esofágica. Se piensa

que cisaprida fortalece la barrera contra el reflujo y mejora el aclaramiento esofágico incrementando la presión del esfínter esofágico inferior y potenciando las contracciones peristálticas.

Debido a su actividad como agente procinético, la cisaprida también parecería ser útil para tratar dispepsia, gas-

- 5 troparesia, estreñimiento, íleo post-operatorio, y pseudo-obstrucción intestinal. La dispepsia es una patología caracte-
terizada por una alteración del poder o función de la digestión que puede surgir como un síntoma de una disfunción
gastrointestinal primaria, o como una complicación debido a otros trastornos tales como apendicitis, problemas de la
vesícula biliar, o malnutrición. La gastroparesia es una parálisis del estómago provocada por una anormalidad moto-
ra en el estómago o como una complicación de enfermedades tales como diabetes, esclerosis sistémica progresiva,
10 anorexia nerviosa o distrofia miotónica. El estreñimiento es una afección caracterizada por evacuación infrecuente o
difícil de heces, que resulta de afecciones tales como falta de tono del músculo intestinal o espasticidad intestinal.
El íleo post-operatorio es una obstrucción en el intestino debido a una perturbación en el tono muscular tras cirugía.
La pseudo-obstrucción intestinal es una afección caracterizada por estreñimiento, dolor colérico, y vómito, pero sin
signos de obstrucción física.

- 15 5 La toxicidad por fármacos es una consideración importante en el tratamiento de seres humanos y animales. Los
efectos secundarios tóxicos (efectos adversos) que resultan de la administración de fármacos incluyen una variedad de
afecciones que oscilan desde fiebre de bajo grado hasta la muerte. La terapia con fármacos se justifica sólo cuando los
beneficios del protocolo de tratamiento exceden beneficiamente los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

- 20 10 Los factores equilibrados por el médico incluyen el impacto cualitativo y cuantitativo del fármaco a usar, así como
el resultado obtenido si el fármaco no se proporciona al individuo. Otros factores considerados incluyen el estado
físico del paciente, la etapa de la enfermedad y su historia de progresión, y cualesquier efectos adversos conocidos
asociados con un fármaco.

- 25 15 La eliminación de fármacos es típicamente el resultado de actividad metabólica sobre el fármaco y la excreción
subsiguiente del fármaco desde el cuerpo. La actividad metabólica puede tener lugar en el suministro vascular y/o
en compartimientos celulares u órganos. El hígado es un sitio principal de metabolismo de fármacos. El proceso
metabólico se puede categorizar en reacciones sintéticas y no sintéticas. En reacciones sintéticas, el fármaco se al-
terna químicamente mediante oxidación, reducción, hidrólisis, o cualquier combinación de los procesos mencionados
30 20 anteriormente. Estos procesos se denominan colectivamente como reacción de Fase I.

- 35 25 En las reacciones de Fase II, también conocidas como reacciones sintéticas o conjugaciones, el fármaco progenitor,
o los metabolitos intermedios del mismo, se combinan con sustratos endógenos para producir un producto de adición o
conjugación. Los metabolitos formados en reacciones sintéticas son, típicamente, más polares y biológicamente inac-
tivos. Como resultado, estos metabolitos son excretados más fácilmente vía los riñones (en la orina) o el hígado (en la
bilis). Las reacciones sintéticas incluyen glucuronidación, conjugación de aminoácidos, acetilación, sulfoconjugación,
y metilación.

- 40 30 Más del 90% de una dosis de cisaprida se metaboliza mediante N-desalquilación oxidativa en el nitrógeno piperi-
dínico, o mediante hidroxilación aromática que se produce en los anillos de 4-fluorofenoxy o de benzamida.

- 45 35 Se ha encontrado que la administración de cisaprida a un ser humano provoca serios efectos adversos, incluyendo
trastornos del SNC, aumento de la presión sistólica, interacciones con otros fármacos, diarrea, y cólico. Además, se ha
dado a conocer que la administración intravenosa de cisaprida demuestra la aparición de efectos adversos adicionales
no experimentados tras la administración oral de cisaprida (Stacher *et al.* [1987] *Digestive Diseases and Sciences* 32
(11): 1223-1230). Se cree que estos efectos adversos están provocados por los metabolitos que resultan de la desal-
quilación oxidativa o de la hidroxilación aromática del compuesto que se produce en el sistema de destoxicificación
del citocromo P450. La cisaprida también está sujeta a un número de interacciones fármaco/fármaco indeseables, que
también son el resultado de metabolismo mediante el sistema de citocromo P450.

- 50 40 Entre julio de 1993 y diciembre de 1999, se asoció mediante informes a la cisaprida (PROPULSID, Janssen Phar-
maceutica Products, L. P.) con por lo menos 341 arritmias cardíacas serias. Estas arritmias incluyen taquicardia ven-
tricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimorfa en entorulado, y prolongación de QT. Se han dado
a conocer ochenta (80) muertes. Como resultado de estos efectos adversos, el producto se retiró de forma voluntaria
55 45 del mercado en los Estados Unidos de América; sin embargo, el fármaco está disponible a través de un programa de
acceso limitado de investigación.

- 60 50 La seguridad de los agonistas del receptor 5HT₄ con actividad procinética gastrointestinal (GI) ha sido limitada
debido a efectos cardíacos (prolongación de los intervalos de QTc, taquicardia, taquicardias ventriculares polimorfas
en entorulado) e interacciones adversas con fármacos debido al metabolismo hepático del citocromo P450. Un agente
procinético GI de esta clase, que careciese de estas dificultades sería muy valioso en varias áreas terapéuticas inclu-
yendo GERD y trastornos de vaciado gástrico. En la patente US nº 6.552.046 y en el documento WO 01/093849 se
han descrito ciertos derivados de cisaprida; sin embargo, serían deseables compuestos adicionales con propiedades
incluso más ventajosas.

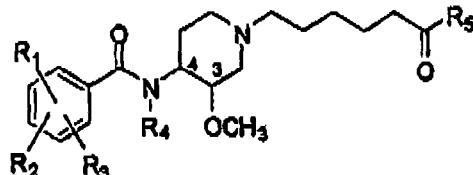
- 65 55 Ahora se ha descubierto que ciertos estereoisómeros de uno de tales análogos estructurales y/o funcionales esteri-
ficados de cisaprida tienen propiedades distintas y particularmente ventajosas.

Breve sumario

La presente invención proporciona compuestos y composiciones, que son análogos de cisaprida esterificados estereoisómeros, para el tratamiento seguro y eficaz de diversos trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero sin limitarse a, gastroparesia, reflujo gastroesofágico y afecciones relacionadas. Los compuestos de la presente invención son también útiles para tratar una variedad de afecciones que implican al sistema nervioso central.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula:

10



15

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

20

los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

R₁ es halógeno;

25

R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄);

R₃ es OH o alcoxi C₁-C₄;

R₄ es H o metilo; y

30

R₅ es -O-cicloalquilo C₃-C₆, -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, -O-ariilo, -N(R₉)-(alquilo C₀-C₆)-C(O)-ariilo, o -N(R₉)-alquil C₀-C₆-ariilo, -O-heteroarilo, -N(R₉)-C₁-C₆ (O)-heteroarilo, o -N(R₉)-alquil C₀-C₆-heteroarilo, en el que cada uno de los grupos cíclicos está no sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con alquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)R₁₁, o -O-(alquilo C₀-C₆)-C(O)R₁₁, metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂; en el que

35

R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄; y

40

R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH, o

R₁₁ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo, o heteroarilo, en el que

45

los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃, o

50

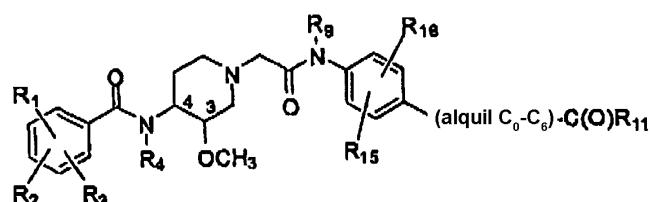
el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃;

55

R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula:

60



65

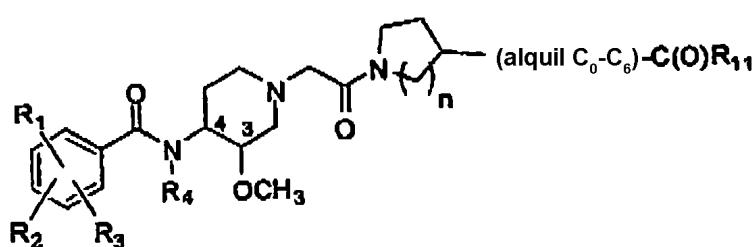
ES 2 344 568 T3

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

- 5 R_1 es halógeno;
- 10 R_2 es amino, $NH(alquilo C_1-C_4)$ o $N(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4)$
- 15 R_3 es OH o alcoxi C_1-C_4 ;
- 20 R_4 es H o metilo;
- 25 R_9 en cada caso es independientemente H o alquilo C_1-C_4
- 30 R_{11} es alquilo C_1-C_6 , OH, o
- 35 R_{11} es alcoxi C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquil C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6)$, $-(alquil C_0-C_6)-C(O)N(R_9)$ -heterocicloalquilo, $-O$ -heterocicloalquilo, $-C_1-C_6(O)N(R_9)$ -heteroarilo, o heteroarilo, en el que
- 40 los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 , o OCF_3 ,
- 45 el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 , o OCF_3 ; o
- 50 R_{11} es $-O$ -heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 , o OCF_3 ;
- 55 R_{15} es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquil C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6)$, metilsulfona, sulfonamida C_0-C_6 , o NO_2 ; y
- 60 R_{16} es H o $-O-(alquil C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

40 Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula:



55 y sales farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

- 60 n es 1 ó 2;
- 65 R_1 es halógeno;
- 70 R_2 es amino, $NH(alquilo C_1-C_4)$ o $N(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4)$
- 75 R_3 es OR o alcoxi C_1-C_4 ;
- 80 R_4 es H o metilo; y
- 85 R_{11} es alquilo C_1-C_6 , OH, o

55 R₁₁ es alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(N₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo, o heteroarilo, en el que

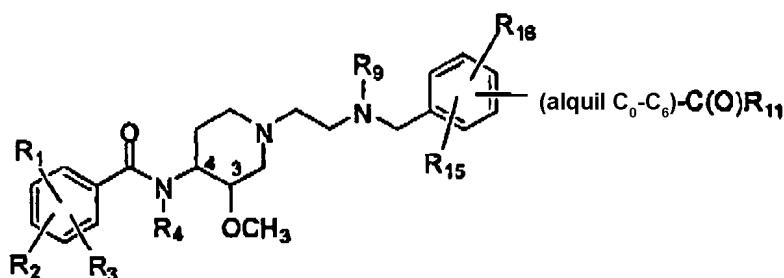
5 los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

10 el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

15 R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

20 R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃.

25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula:



30 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

35 los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

40 R₁ es halógeno;

45 R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)-(C₁-C₄);

R₃ es OH o alcoxi C₁-C₄;

50 R₄ es H o metilo; y

R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

55 R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH, o

R₁₁ es alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo, o heteroarilo, en el que

60 los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄; o

65 R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₁;

5 R₁₅ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquil C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂; y

5 R₁₆ es H o -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁.

La invención también abarca composiciones que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención y por lo menos un excipiente, adyuvante, vehículo, o disolvente farmacéuticamente aceptable.

10 Según la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto o sal de la presente invención en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de emesis, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, reflujo gastroesofágico, o íleo post-operatorio.

15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto o sal de la presente invención para uso para tratar emesis, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, reflujo gastroesofágico, o íleo post-operatorio.

20 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de la enfermedad del reflujo gastroesofágico y reducir sustancialmente efectos adversos asociados con la administración de cisaprida. Estos efectos adversos incluyen, pero no se limitan a, diarrea, cólico y elevaciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca.

25 Adicionalmente, los compuestos y composiciones de la invención son útiles para tratar emesis y otras afecciones, incluyendo, pero sin limitarse a, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo post-operatorio y pseudo-obstrucción intestinal. Como beneficio añadido, en estos métodos de tratamiento también se reducen los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida.

30 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención son ligandos para el receptor 5HT₄ y, en consecuencia, se pueden usar para tratar afecciones mediadas a través de este receptor. Estos receptores están localizados en varias áreas del sistema nervioso central, y la modulación de estos receptores se puede usar para efectuar modulaciones deseadas del SNC.

35 Ventajosamente, la presente invención proporciona compuestos estereoisómeros que contienen un resto éster que no quita mérito a la capacidad de estos compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico, sino que los hace más susceptible a la degradación por esterasas séricas y/o citosólicas, evitando de ese modo el sistema de destoxicificación farmacéutico del citocromo P450 asociado con efectos adversos provocados por cisaprida, y reduciendo la incidencia de tales sucesos adversos.

40 Ventajosamente, los compuestos terapéuticos de la presente invención son estables en el almacenamiento y proporcionan un metabolismo más seguro de los fármacos en comparación con otros fármacos; por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar con una menor incidencia de efectos secundarios y toxicidad.

45 Se describen los productos de ruptura (preferentemente productos de ruptura metabólica) que se forman cuando los compuestos terapéuticos de la presente invención son modificados por esterasas. Estos productos de ruptura se pueden usar como se describe aquí para monitorizar el aclaramiento de los compuestos terapéuticos de un paciente.

También se describen métodos para sintetizar los compuestos estereoisómeros terapéuticos de la presente invención, así como intermedios útiles en la preparación de los compuestos de interés.

Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 es una gráfica que representa las curvas de concentración frente a la respuesta para el agonismo del receptor 5-HT₄ de ATI-7505, serotonina, cisaprida, y ATI-7500.

55 La Figura 2 es una gráfica que representa el vaciamiento gástrico en perros alimentados. Los datos mostrados están normalizados a los tiempos del control con vehículo promediados de valores de retorno de MMC. Los valores representan media + SEM de 5 perros. *p < 0,05 frente a controles de vehículo.

60 La Figura 3 es una gráfica que representa el metabolismo de ATI-7505 y ATI-7500, con y sin el cofactor dependiente de CYP450, NADPH. Las gráficas muestran concentraciones en μ M medias y SD de ATI-7505 y ATI-7500. ATI-7505 (2 μ M) se incubó con proteína microsómica humana (1 mg) en presencia o ausencia de un sistema regenerador de NADPH (cofactor).

Descripción detallada

65 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos en los que

R₅ es -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aza-biciclo-octilo, en ciertas realizaciones aza-biciclo[2.2.2]

octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, indolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, e imidazolidinilo, -O-ariilo, -N(R₉)-C(O)-ariilo, o -N(R₉)-alquil C₀-C₆-ariilo, en los que cada uno de los grupos cílicos está no sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)R₁₁, o NO₂; en los que

5 R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄; y

10 R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH, o

15 R₁₁ es alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en el que

20 el grupo heterocicloalquilo se selecciona de entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, aza-biciclo-octilo, en ciertas realizaciones aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo y aza-biciclo-decilo, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃, el grupo heteroarilo se selecciona de piridilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, e indolilo, en el que los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃; o

25 R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo se selecciona de entre piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, aza-biciclo-octilo, en ciertas formas de realización aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, y tetrahidrofuranilo, y en el que cada grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos en los que R₁ es cloro.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos en los que R₂ es amino.

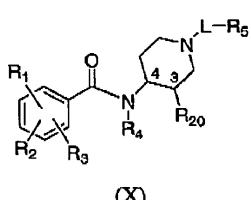
35 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos en los que R₃ es metoxi.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos en los que R₄ es H o metilo.

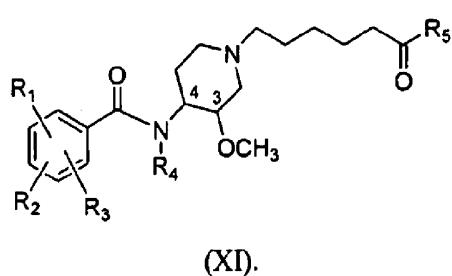
40 En todavía aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos en los que R₁ es cloro; R₂ es amino; R₃ es metoxi; y R₄ es H o metilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos en los que se combinan dos o más aspectos descritos anteriormente.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), que son compuestos de fórmula (X)



55 en la que L es -(CH₂)₅-C(O)-:



En todavía aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₁ es cloro; R₂ es amino; R₃ es metoxi; y R₄ es H o metilo.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₅ es -O-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de aza-biciclo-octilo, en ciertas formas de realización 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il o 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo; y R₄ es H o metilo.

En todavía aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₅ es -O-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de entre piperidinilo, piperazinilo, o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o está sustituido en una o dos posiciones con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄ (en un aspecto, CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (en un aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₆)-C(O)R₁₁ o NO₂; y R₄ es H o metilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₅ es -O-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de entre indolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, e imidazolidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o está sustituido en una o dos posiciones con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄ (en un aspecto, CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (en un aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, o NO₂; y R₄ es H o metilo.

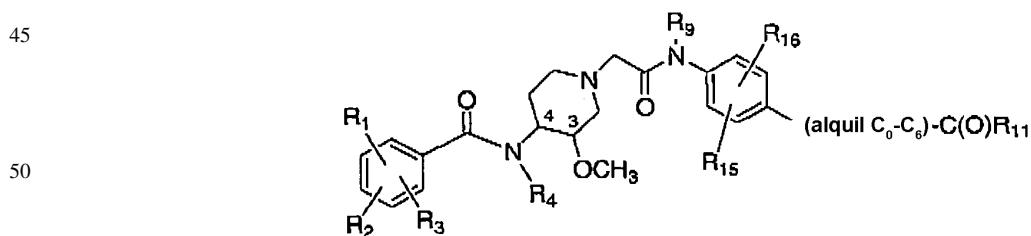
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₅ es -O-fenilo, N(R₉)-(alquil C₀-C₆)-C(O)-fenilo, o -N(R₉)-alquil C₀-C₄-fenilo, en el que el grupo fenilo está sustituido con uno o dos grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄ (en un aspecto, CF₃), haloalcoxi C₁-C₄ (en un aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, o NO₂; y R₄ y R₉ son independientemente H o metilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₄ es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que R₁₁ es alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo en los que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, en los que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XI), en la que se combinan dos o más aspectos descritos previamente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), es decir, compuestos de fórmula (XII), de la fórmula:



en la que R₁₅ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆ (en un aspecto CF₃), haloalcoxi C₁-C₆ (en un aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), o metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, NO₂, y R₁₆ es H o -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁. En otro aspecto, R₁₅ es H.

60 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es OH, alcoxi C₁-C₄ (en otro aspecto, alcoxi C₁-C₃), o alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₃. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

65 En todavía aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con amino, -NH(alquil C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, en ciertas realizaciones 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il o 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo; y R₄

es H o metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

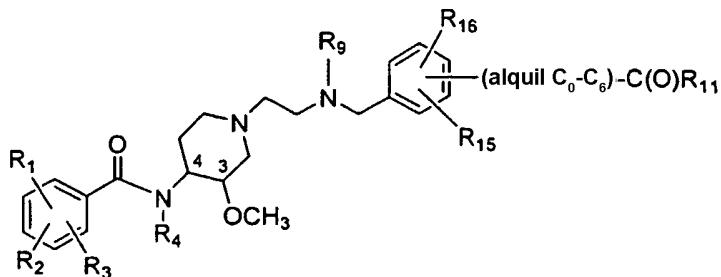
En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con amino, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆). En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), en la que por lo menos uno de R₄ y R₉ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIII), en la que se combinan dos o más aspectos descritos previamente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV), es decir, compuestos de fórmula (X), de la fórmula:



en la que R₁₅ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆ (en un aspecto CF₃), haloalcoxi C₁-C₆ (en un aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂, y R₁₆ es H o -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁. En otro aspecto, R₁₅ es H.

40 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es OH, alcoxi C₁-C₄ (en otro aspecto, alcoxi C₁-C₃) o alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₃. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi. En todavía otro aspecto, por lo menos uno de R₄ y R₃ es H.

45 Aún en todavía otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (XIV), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, en ciertas realizaciones 1-aza-biciclo[2.2.1]oct-3-ilo o 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo; y R₄ es H o metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

50 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con amino, -NH(alquil C₁-C₆), o -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆). En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

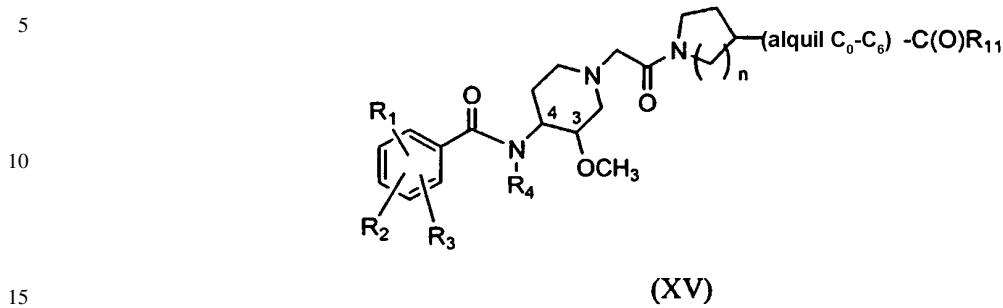
55 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

60 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV), en la que por lo menos uno de R₄ y R₉ es H.

65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV), en la que se combinan dos o más aspectos descritos previamente.

ES 2 344 568 T3

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XV), es decir, compuestos de fórmula (X), de la fórmula:



en la que n es 1 ó 2.

20 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XV), en la que R₄ es H o metilo, y R₁₁ es OH, alcoxi C₁-C₄ (en otro aspecto, alcoxi C₁-C₃) o alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₃. En otro aspecto, R₄ y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi. En todavía otro aspecto, por lo menos uno de R₄ y R₉ es H.

25 Aún en todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XV), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, en ciertas realizaciones 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo o 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo; y R₄ es H o metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -C(O)NH-pirid-4-ilo. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

30 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XV), en la que R₄ y R₉ son independientemente H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con amino, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆). En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

35 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XV), en la que R₄ es H o metilo, y R₁₁ es alcoxi C₁-C₄ sustituido con aza-biciclo-octilo, en ciertas realizaciones 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo o 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo; y R₄ es H o metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. En otro aspecto, R₄, R₉, y R₁₁ son como se han descrito anteriormente, y R₁ es cloro; R₂ es amino; y R₃ es metoxi.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (XV), en la que se combinan dos o más aspectos descritos previamente.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos según cualquiera de las fórmulas (XI), (XIII), (XIV) o (XV), en las que R₁, R₂, y R₃ están orientados en el anillo fenílico según lo siguiente:



55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos según cualquiera de las fórmulas (XI), (XIII), (XIV) o (XV), en las que el enlace 3 tiene la configuración "S" y el enlace 4 tiene la configuración "R".

60 En todavía otro aspecto, la invención proporciona compuestos según cualquiera de las fórmulas (XI), (XIII), (XIV) o (XV), en las que R₁, R₂, y R₃ están orientados en el anillo fenílico según lo siguiente:



5 y el enlace 3 tiene la configuración “S” y el enlace 4 tiene la configuración “R”.

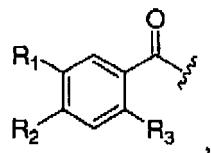
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos según cualquiera de las fórmulas (XI), (XIII), (XIV) o (XV), en las que el enlace 3 tiene la configuración “R” y el enlace 4 tiene la configuración “S”.

5

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos según cualquiera de las fórmulas (XI), (XIII), (XIV) o (XV), en las que R₁, R₂, y R₃ están orientados en el anillo fenílico según lo siguiente:

10

15



20 y el enlace 3 tiene la configuración “R” y el enlace 4 tiene la configuración “S”.

25 Se describen métodos para tratar emesis, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, reflujo gastroesofágico, o íleo post-operatorio, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal según la fórmula (X) a un paciente que necesite de tal tratamiento.

La presente invención proporciona compuestos que son más susceptibles a la degradación mediante esterasas séricas y/o citosólicas que la cisaprida, evitando así los efectos adversos asociados con el metabolismo por citocromo P450.

30

Ventajosamente, los compuestos terapéuticos de la presente invención son estables en el almacenamiento pero tienen una semivida relativamente corta en el entorno fisiológico; por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar con una incidencia más baja de efectos secundarios y toxicidad.

35

En un aspecto preferido de la presente invención, se proporcionan compuestos estereoisómeros terapéuticos que son útiles en el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico y que contienen un grupo éster, que es susceptible a la degradación por esterasas, rompiendo de ese modo el compuesto y facilitando su eliminación eficaz del individuo tratado. En un aspecto preferido, los compuestos estereoisómeros terapéuticos se metabolizan por el sistema de destoxicificación de fármacos de Fase I.

40

Se describen los productos de ruptura (preferentemente productos de ruptura metabólica, es decir, metabolitos, generalmente ácidos de ésteres progenitores) que se producen cuando los compuestos terapéuticos de la presente invención se ven afectados por una esterasa. La presencia de estos productos de ruptura en la orina o suero se puede usar para monitorizar la velocidad de aclaramiento del compuesto terapéutico de un paciente.

45

La degradación de los compuestos de la presente invención mediante esterasas es particularmente ventajosa para el metabolismo de fármacos debido a que estas enzimas están distribuidas de forma ubicua y su actividad no depende de la edad, género ni enfermedad en el mismo grado que el metabolismo hepático oxidativo de fármacos.

50

Se describen métodos para tratar trastornos, tales como enfermedad del reflujo gastroesofágico, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un análogo estereoisómero estructural y/o funcional de cisaprida a un individuo que necesite tratamiento. En una descripción específica, la presente invención proporciona análogos estereoisómeros estructurales y/o funcionales de cisaprida y composiciones farmacéuticas de estos compuestos esterificados.

55

La presente invención proporciona además materiales y usos para el tratamiento de emesis y otras afecciones, incluyendo, pero sin limitarse a, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, y pseudo-obstrucción intestinal, a la vez que reduce sustancialmente los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida.

60

En un aspecto preferido de la presente invención, se proporcionan compuestos estereoisómeros terapéuticos que son útiles en el tratamiento de reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo post-operatorio, y pseudo-obstrucción intestinal, y que contiene un grupo éster que se ve afectado por esterasas rompiendo de ese modo el compuesto y facilitando su eliminación eficaz del individuo a tratar.

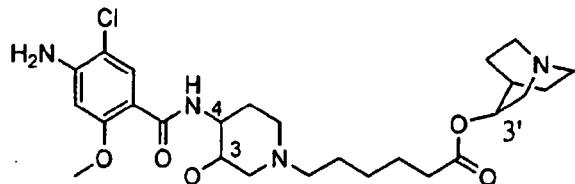
65

Se describen métodos para sintetizar los compuestos únicos y ventajosos de la presente invención. Particularmente, se enseñan métodos para producir y purificar tales compuestos estereoisómeros. Los métodos para añadir tales restos de éster y para producir y modificar estereoisómeros son bien conocidos para los expertos, y se pueden llevar a cabo fácilmente utilizando la guía proporcionada aquí.

Compuestos preferidos

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona estereoisómeros aislados del Compuesto I, que contiene tres centros quirales.

5

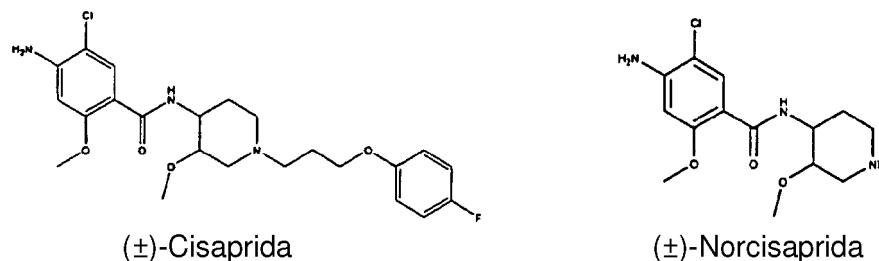


15 Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

Compuesto I

20

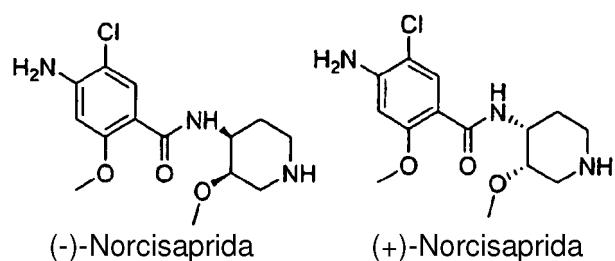
Dos de los centros quirales existen en cisaprida y norcisaprida, y están en la configuración cis en los fármacos activos:



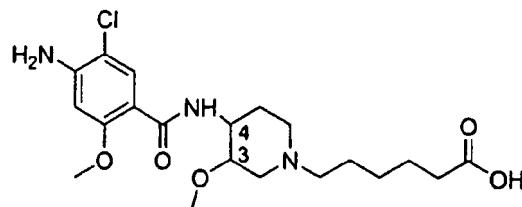
35

De este modo, por ejemplo, la norcisaprida farmacéuticamente activa es una mezcla racémica de los dos enantiómeros *cis*:

40



En un aspecto, la presente invención se refiere particularmente a la configuración en el tercer centro quiral, en el resto de quinuclidinol. Este grupo se elimina en la conversión al metabolito ácido denominado aquí como \pm Compuesto II:

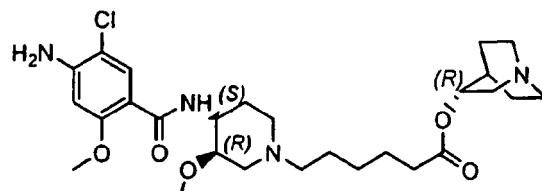


Compuesto II

Los estereoisómeros del Compuesto I preferidos de la presente invención se obtienen conjugando R- o S-quinuclidinol con (+)- o (-)-norcisaprida, dando los Compuestos III, IV, V y VI.

5

10



15

Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3R,4S,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

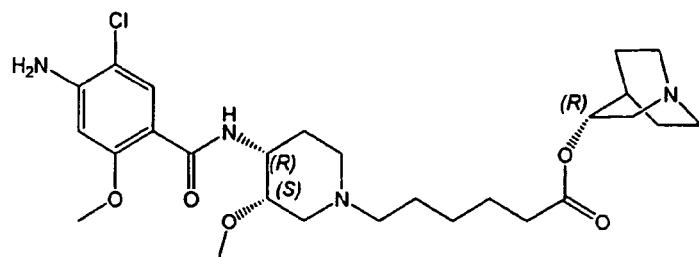
20

Compuesto III

25

(-)(R)-compuesto I

30



35

Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

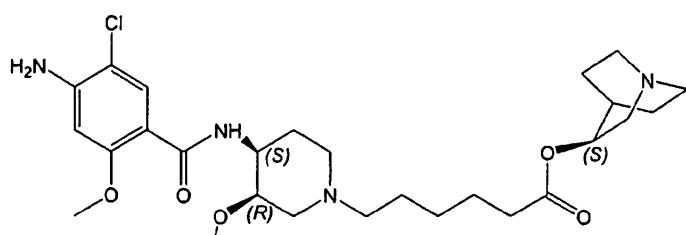
40

45

Compuesto IV

(+)(R)-compuesto I

50



55

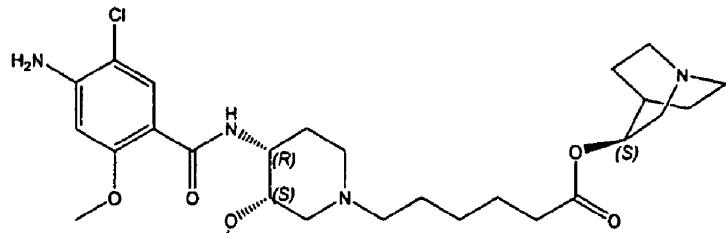
Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3R,4S,3'S)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

65

Compuesto V

(-)(S)-compuesto

5



15 Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3S,4R,3'S)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-
benzoylamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

Compuesto VI

20

(+) (S)-compuesto I

En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a compuestos aislados estereoisoméricamente, y a composiciones que comprenden los compuestos. Las formas estereoisoméricas aisladas de los compuestos de la invención 25 están sustancialmente libres de las otras (es decir, en exceso estereoisomérico). En otras palabras, las formas “R” de los compuestos están sustancialmente libres de las formas “S” de los compuestos, y de este modo están en exceso estereoisomérico de las formas “S”. Al contrario, las formas “S” de los compuestos están sustancialmente libres de las formas “R” de los compuestos, y de este modo están en exceso estereoisomérico de las formas “R”. En un aspecto 30 de la invención, los compuestos estereoisoméricos aislados están en por lo menos aproximadamente 80% en exceso estereoisomérico. En un aspecto preferido, los compuestos están en por lo menos aproximadamente 90% de exceso estereoisomérico. En un aspecto más preferido, los compuestos están en por lo menos aproximadamente 95% de exceso estereoisomérico. En un aspecto incluso más preferido, los compuestos están en por lo menos aproximadamente 97,5% de exceso estereoisomérico. En un aspecto muy preferido, los compuestos están en por lo menos aproximadamente 35 99% de exceso estereoisomérico. De forma similar, las formas “(+)” y “(−)” de los compuestos también se proporcionan en exceso estereoisomérico.

Como se describe aquí, los diversos estereoisómeros tienen propiedades inesperadas particulares que, ventajosamente, se pueden usar para personalizar el tratamiento para un conjunto particular de circunstancias. De este modo, por ejemplo, los compuestos que contienen el isómero (3'R) en el resto de éster quinuclidinílico, es decir, compuestos III 40 y IV, son metabolizados rápidamente por esterasas en el plasma humano, mientras que los compuestos que contienen el isómero (3'S) de quinuclidinol, es decir, compuestos V y VI, sufren un metabolismo mucho más lento.

De este modo, los isómeros (3'R) del compuesto I se pueden usar cuando se prefiere una duración corta de la 45 acción, por ejemplo la estimulación de la movilidad gástrica en un episodio agudo, tal como la administración pulsátil a pacientes con gastroparesia aguda, o en reflujo gastroesofágico agudo. Otra ventaja del metabolismo rápido por esterasas hasta un metabolito sustancialmente menos activo, es decir, compuesto II, es la probabilidad muy baja de interacciones fármaco-fármaco y de toxicidad. Por lo tanto, estos isómeros (R) que actúan rápidamente se pueden usar ventajosamente como una formulación intravenosa para tratar reflujo gastroesofágico en neonatos prematuros que notoriamente no son capaces de metabolizar fármacos también como los adultos debido a que su sistema de CYP450 no 50 está completamente desarrollado. En estos neonatos, un fármaco que tenga un metabolismo rápido mediante un sistema distinto de CYP450, por ejemplo esterasas, es una gran ventaja. Por otro lado, los isómeros (3'S) del compuesto I se usan mejor en situaciones crónicas de las mismas enfermedades, por ejemplo gastroparesia en pacientes diabéticos o pacientes con cáncer en tratamiento con opiáceos, o en reflujo gastroesofágico crónico en pacientes que necesitan una cobertura de 24 horas.

55

Además de sus diferencias en el destino metabólico, estos isómeros separados también tienen diferentes afinidades de unión por el receptor 5-HT4, sugiriendo así diferentes actividades igualmente, y por lo tanto diferentes usos terapéuticos. De este modo, en un orden decreciente de afinidad por el receptor 5-HT4, los isómeros se pueden clasificar como sigue (entre paréntesis están los valores de la constante de unión Ki); compuesto IV (1,4 nM), compuesto VI 60 (3,4 nM), compuesto III (28 nM), y compuesto V (72 nM). Estos experimentos de unión se llevaron a cabo usando el método de sustitución con radiomarcador descrito en libros de texto estándar y reproducible fácilmente por expertos en la técnica de biología molecular.

Como conclusión a estas consideraciones: cuando las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí, el compuesto I es una mezcla de 4 isómeros, que consiste en 2 pares de enantiómeros. El primer par de enantiómeros es (+)(R)-compuesto I y (-)(S)-compuesto I (los compuestos IV y V, respectivamente), el segundo par de enantiómeros es (-)(R)-compuesto I y (+)(S)-compuesto I (los compuestos III y VI, respectivamente). Dentro de cada par de enantio-

mérico, cada enantiómero separado tiene diferentes propiedades con respecto tanto a su velocidad de hidrólisis por esterasas como con respecto a su afinidad en el receptor 5-HT4. Estas propiedades diferentes les dan usos terapéuticos separadamente ventajosos que no son intercambiables, es decir, que son específicos para cada isómero, y que no son aplicables a la mezcla racémica. Estas diferencias de afinidad en el receptor y estas diferencias en las velocidades metabólicas no son predecibles ni tampoco es posible disecar estas propiedades cuando se ensaya la mezcla racémica.

Definiciones

Como se describe aquí, el término “alquilo” incluye aquellos grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de “alquilo” incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etylbutilo, y similares. Si el número de átomos de carbono no se especifica, el resto “alquilo” objeto tiene de 1 a 6 carbonos.

El término “alcoxi” representa un grupo alquilo de un número indicado de átomos de carbono unidos al resto molecular progenitor a través de un puente de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y isopropoxi.

Por “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado o unido de otro modo a otros anillos hidrocarbonados aromáticos o anillos hidrocarbonados no aromáticos. “Arilo” incluye múltiples anillos condensados en los que por lo menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), en los que cada anillo está opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con los grupos identificados más abajo, así como múltiples anillos que no están condensados, tales como, por ejemplo, bifenilo o binaftilo. Grupos arilo preferidos de la presente invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Son más preferidos fenilo, bifenilo, y naftilo. Más preferido es fenilo. Los grupos arilo aquí están sin sustituir o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono(alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino(alquilo C₁-C₆), mono(alquilo C₁-C₆)amino-alquilo (C₁-C₆) o dialquilo (C₁-C₆)amino-alquilo (C₁-C₆).

El término “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con por lo menos un átomo de halógeno y opcionalmente sustituido además con por lo menos un átomo de halógeno adicional, en el que cada halógeno es independientemente F, Cl, Br o I. Los halógeno preferidos son F o Cl. Los grupos haloalcoxi preferidos contienen 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos, y todavía más preferentemente 1-2 carbonos. “Haloalcoxi” incluye grupos perhaloalcoxi, tales como OCF₃ o OCF₂CF₃.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo heteroarílico puede estar condensado o unido de otro modo a uno o más anillos heteroarílicos, anillos hidrocarbonados aromáticos o no aromáticos o anillo heterocicloalquílicos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzdioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopiranilo, benzotopiranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocumarinilo, dihidroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de indolizinilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de bencimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotopiranilo, S-óxido de benzotopiranilo. Grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, e imidazolilo. Grupos heteroarilo más preferidos incluyen piridilo, pirrolilo, y indolilo. Los grupos heteroarilo aquí están sin sustituir o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono-alquilo (C₁-C₆)amino, di-alquilo (C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino-alquilo (C₁-C₆), mono-alquilo (C₁-C₆)amino-alquilo (C₁-C₆) o di-alquilo (C₁-C₆)amino-alquilo (C₁-C₆).

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo o sistema anular que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona preferentemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en el que dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El anillo heterocicloalquílico está opcionalmente condensado o unido de otro modo a otros anillos heterocicloalquílicos y/o anillos hidrocarbonados no aromáticos y/o anillos fenílicos. Los grupos heterocicloalquílicos preferidos tienen de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocicloalquílicos más preferidos tienen 5 ó 6 miembros. Ejemplos

de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1] octilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinono, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidro-5 pirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo y S-óxido de homotiomorfolinilo. Grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen aza-biciclo [2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, morfolinilo, y imidazolidinilo. Más preferidos son aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, y morfolinilo. Los grupos heterociclo aquí están sin sustituir o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono-alquil (C₁-C₆)amino, di-alquil (C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino-alquilo (C₁-C₆), mono-alquil (C₁-C₆)amino-alquilo (C₁-C₆), di-alquil (C₁-C₆)amino-alquilo (C₁-C₆), o =O.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” o “una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Puesto que el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas para el compuesto de la presente invención incluyen acética, bencenosulfónica (besilato), benzoica, canfosulfónica, cítrica, etanosulfónica, fumárica, glucónica, glutámica, hidrobrómica, hidroclórica, isetíónica, láctica, maleica, mállica, mandélica, metanosulfónica, mísica, nítrica, pamoica, pantoténica, fosfórica, succínica, sulfúrica, tartárica, p-toluenosulfónica, y similares. Las sales de adición de ácidos preferidas son las sales de cloruro y de sulfato. En el aspecto más preferido, los análogos estructurales y/o funcionales de cisaprida se administran como la base libre o como la sal de mono- o dihidrocloruro.

Como se usa aquí, los términos “tratamiento” y “tratar” se refieren a la administración profiláctica del compuesto o una composición farmacéutica que comprende el compuesto (“profilaxis”) así como la terapia curativa para reducir o eliminar una enfermedad o trastorno mencionado aquí. La administración profiláctica está destinada a la prevención de trastornos, y se puede usar para tratar un sujeto que esté en riesgo de tener o sufrir uno o más trastornos mencionados aquí. De este modo, como se usa aquí, el término “tratamiento”, o un derivado del mismo, contempla la inhibición parcial o completa del estado mórbido señalado, cuando se administra profilácticamente un ingrediente activo de la invención o tras el comienzo del estado mórbido para el cual se administra tal ingrediente activo. “Profilaxis” se refiere a la administración del ingrediente o ingredientes activos a un mamífero para proteger al mamífero de cualquiera de los trastornos expuestos aquí, así como otros.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico derivado, tal como: i) una cantidad suficiente para aliviar la enfermedad del reflujo, 2) una cantidad suficiente para aliviar las náuseas y el vómito, o 3) una cantidad suficiente para aliviar una afección provocada por disfunción de la movilidad gastrointestinal. Las cantidades terapéuticamente eficaces de análogos estructurales y/o funcionales de cisaprida están englobadas por las cantidades de dosis descritas anteriormente y el programa de frecuencia de dosificación.

Un “mamífero” puede ser, por ejemplo, un ratón, rata, cerdo, caballo, conejo, cabra, vaca, gato, perro, o ser humano. En un aspecto preferido, el mamífero es un ser humano.

El término “individuo(s)” se define como un mamífero individual al que se administra un compuesto de la presente invención. El mamífero puede ser, por ejemplo, un ratón, rata, cerdo, caballo, conejo, cabra, vaca, gato, perro, o ser humano. En un aspecto preferido, el individuo es un ser humano.

La expresión “cisaprida esterificada” significa compuestos terapéuticos de la presente invención que son análogos estructurales y/o funcionales de cisaprida, que contienen un grupo hidrolizable, generalmente un éster, que no quita mérito a la capacidad de estos compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico, sino que hace a estos compuestos más susceptibles a la degradación por hidrolasas, particularmente esterasas séricas y/o citosólicas, y que reduce la interacción del sistema de destoxicificación de fármacos del citocromo P-450 con los compuestos de cisaprida. El metabolismo mediado por esterasas de los compuestos de cisaprida esterificada reduce el papel del sistema de destoxicificación de fármacos del citocromo P-450 en el metabolismo de cisaprida, y reduce o elimina efectos adversos provocados por cisaprida.

La expresión “análogo estructural”, como se usa aquí, significa que un compuesto descrito comparte características estructurales con un compuesto progenitor. Por ejemplo, un análogo estructural de cisaprida puede compartir una o más características estructurales con el compuesto de cisaprida progenitor, tal como un anillo arílico sustituido conectado a un anillo de piperidina a través de un enlazador de amida, pero difiere estructuralmente de otras maneras, tal como la inclusión o supresión de uno o más restos químicos diferentes. La expresión “análogo funcional”, como se usa aquí, significa que un compuesto descrito comparte una característica estructural con un compuesto progenitor. Por ejemplo, un análogo funcional de cisaprida puede compartir unas pocas, si las comparte, características estructurales con cisaprida, pero efectúa una función similar, por ejemplo agonismo de 5-HT₄.

La expresión “efectos adversos” incluye, pero no se limita a, trastornos gastrointestinales tales como diarrea, cólico y dolor abdominal; cansancio; cefalea; presión sistólica aumentada; muerte; taquicardia ventricular; fibrilación ventricular; taquicardias ventriculares polimorfas en entorchedo; prolongación de QT; aumento de la frecuencia cardíaca; trastornos neurológicos y del SNC; e interacción de cisaprida con otros fármacos dados concurrentemente, tales como, 5 pero sin limitarse a, digoxina, diazepam, etanol, acenocumarol, cimetidina, ranitidina, paracetamol, y propanolol.

La expresión “enfermedad del reflujo gastroesofágico”, como se usa aquí, significa la incidencia de, y los síntomas de, aquellas afecciones que provocan el flujo en retroceso de los contenidos del estómago al esófago.

10 Las expresiones “provocar un efecto antiemético” y “terapia antiemética”, como se usa aquí, significan proporcionar alivio de o prevenir los síntomas de náuseas y vómitos inducidos espontáneamente o asociados con quimioterapia hematogénica contra el cáncer o terapia de irradiación.

15 La expresión “tratar una afección provocada por disfunción de la movilidad gastrointestinal”, como se usa aquí, significa tratar los síntomas y afecciones asociados con este trastorno, e incluyen, pero no se limitan a, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, ileo post-operatorio, y pseudo-obstrucción intestinal.

20 El término “procinético”, como se usa aquí, significa la potenciación de la peristalsis en, y de este modo el movimiento a través del tubo digestivo.

25 El término “dispepsia”, como se usa aquí, significa una afección caracterizada por una alteración del poder o función de digestión que puede surgir como un síntoma de una disfunción gastrointestinal primaria, o como una complicación debida a otros trastornos tales como apendicitis, trastornos de la vesícula biliar, o malnutrición.

30 El término “gastroparesia”, como se usa aquí, significa una parálisis del estómago provocada por una anormalidad motora en el estómago, o como una complicación de enfermedades tales como diabetes, esclerosis sistémica progresiva, anorexia nerviosa, o distrofia miotónica.

35 El término “estreñimiento”, como se usa aquí, significa una afección caracterizada por evacuación infrecuente o difícil de las heces, que resulta de afecciones tales como falta de tono del músculo intestinal o espasticidad intestinal.

La expresión “ileo post-operatorio”, como se usa aquí, significa una obstrucción en el intestino debido a una perturbación en el tono muscular tras la cirugía.

40 La expresión “pseudo-obstrucción intestinal”, como se usa aquí, significa una afección caracterizada por estreñimiento, dolor de cólico, y vómito, pero sin signos de obstrucción física.

Preparación de compuestos

45 La síntesis química de diversos análogos de cisaprida se puede llevar a cabo mediante los métodos descritos en la solicitud de patente europea nº 0.076.530 A2 publicada el 13 de abril de 1983, las patentes US nº 4.962.115 y nº 5.057.525, y en Van Daele *et al.*, Drug Development Res. 8: 225-232 (1986), y modificados por la incorporación de un grupo éster en un punto conveniente en la síntesis de los compuestos descritos. En el documento WO 01/093849 se proporcionan esquemas de síntesis ejemplares, no limitantes, para ciertos análogos de cisaprida esterificada de la presente invención.

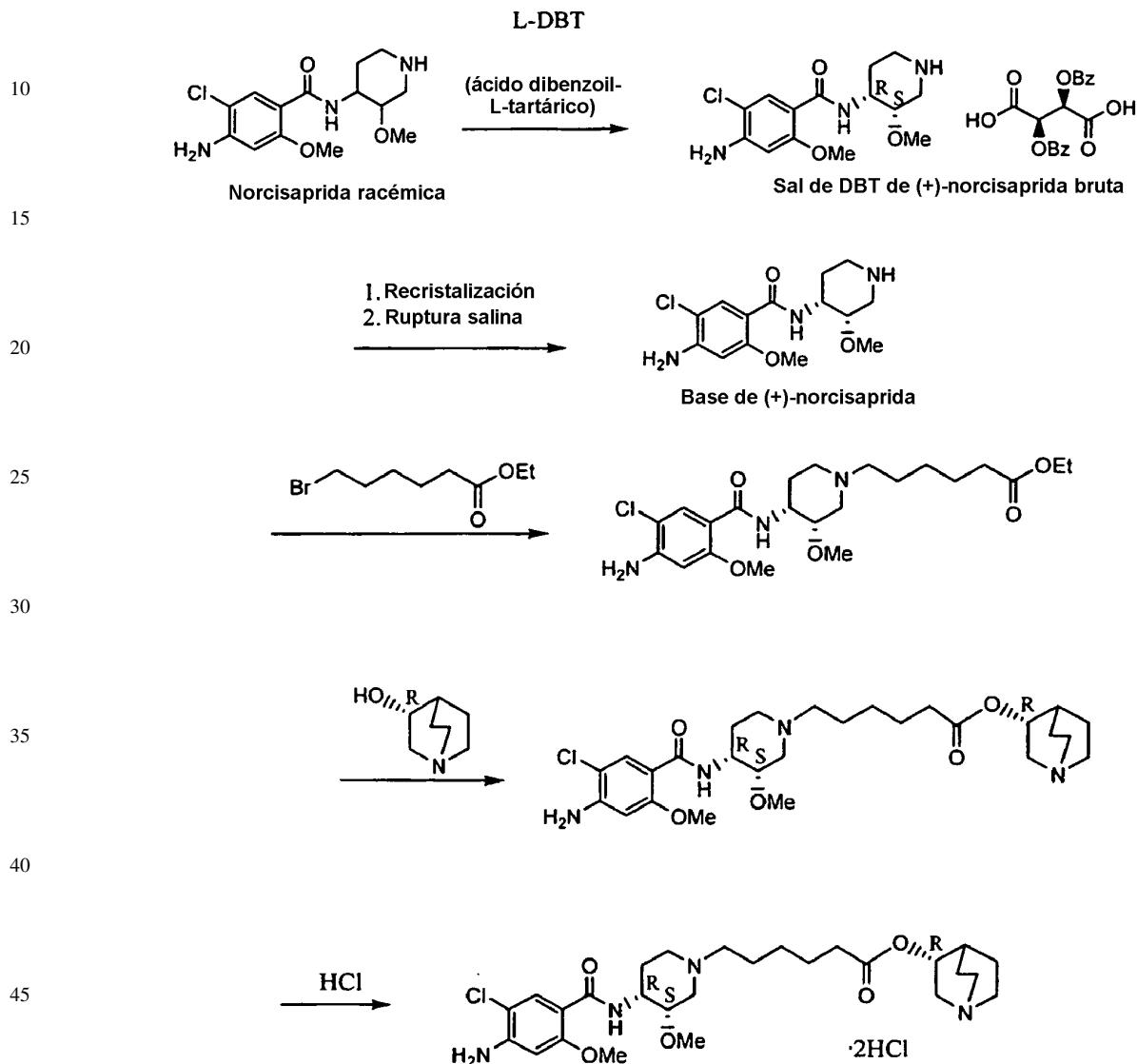
50 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no se han de interpretar como limitativos de la invención en el alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en ellos. Los expertos en la materia reconocerán que los materiales de partida se pueden variar y que se pueden emplear etapas adicionales para producir compuestos comprendidos por la invención, como se demuestra mediante los siguientes ejemplos. Los expertos en la materia también reconocerán que puede ser necesario utilizar diferentes disolventes o reactivos para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En algunos casos, puede ser necesaria la protección de funcionalidades reactivas para lograr las transformaciones anteriores. En general, tal necesidad para grupos protectores, así como las 55 condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, serán manifiestas para los expertos en la materia de síntesis orgánica. Cuando se emplea un grupo protector, puede ser necesaria una etapa de desprotección. Los grupos protectores adecuados y la metodología para la protección y desprotección, tales como los descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis* de T. Greene, son bien conocidos y apreciados en la técnica.

60 Excepto que se especifique de otro modo, todos los reactivos y disolventes son de grado comercial estándar y se usan sin purificación adicional. La atmósfera apropiada para llevar a cabo la reacción en, por ejemplo, aire, nitrógeno, hidrógeno, argón, y similar, será manifiesta para los expertos en la materia.

Ejemplo 1

Preparación de sal de dihidrocloruro del éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3'R-ílico del ácido 6-[4R-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3S-metoxipiperidin-1-il]-hexanoico, (sal de dihidrocloruro de ATI-7505)

5



Etapa 1

Resolución de norcisapride racémica

55

Se disolvió ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico ((-)-DBT, aproximadamente 1 parte en peso) en etanol y se filtró para eliminar las partículas residuales. De forma separada, se disolvió norcisapride racémica (aproximadamente 0,8 partes en peso) en una mezcla de etanol y agua y después se filtró. El filtrado se calentó hasta aproximadamente 75°C antes de añadir la disolución de (-)-DBT. Tras agitar a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos, la mezcla se enfrió lentamente durante varias horas hasta aproximadamente 5°C, y la sal del producto se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con una mezcla de EtOH/H₂O. La torta húmeda se recristalizó en EtOH/H₂O calentando hasta aproximadamente 79°C y se enfrió lentamente hasta aproximadamente 5°C como anteriormente. El producto se recogió en un filtro de vacío y se lavó con EtOH/H₂O para dar una torta húmeda.

65

La torta húmeda se suspendió en agua, y el pH se ajustó hasta aproximadamente 12 usando 7% (p/p) de NaOH ac. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas a la temperatura ambiente antes de filtrar a vacío y lavar el material sólido con agua y secar a vacío. Después el producto se volvió a tratar con (-)-DBT para formar la sal mediante el mismo procedimiento general descrito anteriormente. La sal aislada se neutralizó entonces

con NaOH ac. como se describe anteriormente. El producto se aisló en un filtro y se secó como anteriormente para proporcionar (+)-norcisaprida base (aproximadamente 0,25 partes en peso). La e.e. mediante análisis por HPLC quiral fue aproximadamente 100% de (+)-norcisaprida. La rotación óptica fue aproximadamente +5° (metanol; 25°C y 589 nm), confirmando el isómero positivo de norcisaprida.

5

Etapa 2

Acoplamiento con 6-bromohexanoato de etilo

10

Se suspendieron (+)-norcisaprida (aproximadamente 1 parte en peso), carbonato de potasio (aproximadamente 0,48 partes en peso) y yoduro de potasio (aproximadamente 0,063 partes en peso) en etanol USP anhidro. Se añadió lentamente a la suspensión 6-bromohexanoato de etilo (aproximadamente 0,76 partes en peso) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó la reacción. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para eliminar, por ejemplo, los sólidos inorgánicos, y el filtrado se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen. El producto se precipitó añadiendo lentamente el material bruto a agua fría (aproximadamente 13 partes en peso) con agitación rápida. El precipitado se filtró a vacío y se lavó con agua y después se volvió a precipitar dos veces más mediante disolución en anhidro etanol y adición lenta en agua fría como anteriormente. La torta húmeda resultante se lavó con n-heptano y se resuspendió en acetato de etilo y n-heptano (1:9; v/v) y se agitó durante aproximadamente 1 hora y antes de filtrar y secar a vacío para producir 0,73 partes en peso del producto acoplado como un sólido blanco.

15

20

Etapa 3

25

Acoplamiento con (R)-3-Quinuclidinol y formación de sal de dihidrocloruro

Se suspendieron el éster (1 parte en peso) y (R)-3-quinuclidinol (aproximadamente 1,12 partes en peso) en tolueno antes de añadir lentamente etóxido de titanio (IV) (aproximadamente 0,5 partes en peso) a la suspensión agitada. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 91°C bajo una corriente de nitrógeno, y se aplicó vacío parcial al matraz a través de un aparato de destilación a fin de eliminar azeotrópicamente el etanol. Se añadió más tolueno según se necesitó, para mantener un volumen mínimo de disolvente en el matraz. La reacción se consideró terminada después de aproximadamente 33 horas.

30

35

40

La mezcla se enfrió hasta aproximadamente la temperatura ambiente y se extrajo cinco veces con agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se redissolvió en EtOH/iPrOH (aproximadamente 1:1 v/v) y después se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 micrómetros para eliminar cualquier partícula. Se añadió lentamente ácido clorhídrico al filtrado agitado para precipitar el producto deseado como la sal de dihidrocloruro. La suspensión resultante se agitó durante varias horas a la temperatura ambiente y se recogió mediante filtración a vacío y se enjuagó con EtOH/iPrOH (1:1; v/v) para proporcionar 0,53 partes en peso de la sal del producto bruto.

La sal de dihidrocloruro bruto se resuspendió en etanol y se calentó a reflujo antes de enfriar hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. El producto se recogió mediante filtración a vacío y se enjuagó con etanol y después se secó al aire. Los sólidos se resuspendieron en etanol y se calentaron hasta aproximadamente 55°C para dar una disolución clara antes de añadir isopropanol caliente, y el producto se dejó precipitar mediante enfriamiento lento hasta la temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante varias horas antes de filtrar a vacío y enjuagar con, por ejemplo, isopropanol. El producto se secó a vacío, inicialmente a la temperatura ambiente durante varias horas y después a aproximadamente 55°C hasta que se logró un peso constante.

50

Ejemplo 2

Preparación de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-2-cloro-6-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo

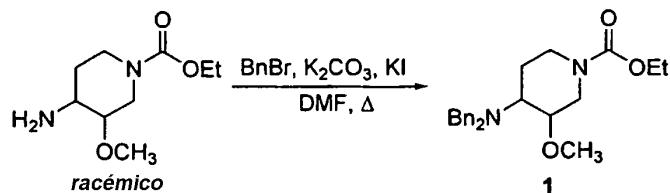
55

Etapa 1

Síntesis de 4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo (1)

60

65

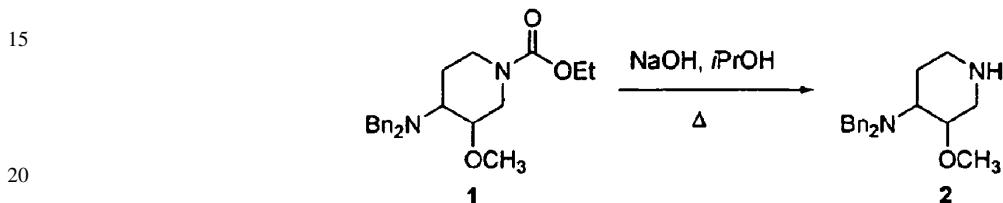


ES 2 344 568 T3

5 A una disolución de 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo racémico (1 parte en moles) en DMF se añadieron bromuro de bencilo (aproximadamente 2,2 partes en moles), carbonato de potasio (aproximadamente 2,4 partes en moles) y yoduro de potasio (aproximadamente 0,2 partes en moles), respectivamente. La reacción se calentó hasta aproximadamente 80°C. Después de aproximadamente 6 horas, la reacción se diluyó lentamente con agua (aproximadamente 12 partes en volumen) y se extrajo con, por ejemplo, acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 anhid. La filtración y concentración subsiguientes del disolvente proporcionó 1 como el aceite amarillo anaranjado (1 parte en moles).

10 Etapa 2

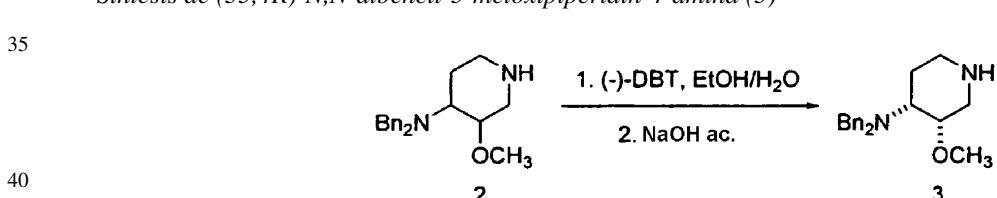
Síntesis de *N,N*-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina (2)



25 A una disolución de 1 se añadió NaOH (aproximadamente 10 partes en moles) en isopropanol, y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo. Después de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente alcohólico se eliminó vía evaporación giratoria. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 anhid. La filtración y concentración subsiguientes del disolvente proporcionó un aceite bruto que se purificó sobre SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH:NH}_4\text{OH}$; (aproximadamente) 15:1:0,01) para proporcionar 2.

30 Etapa 3

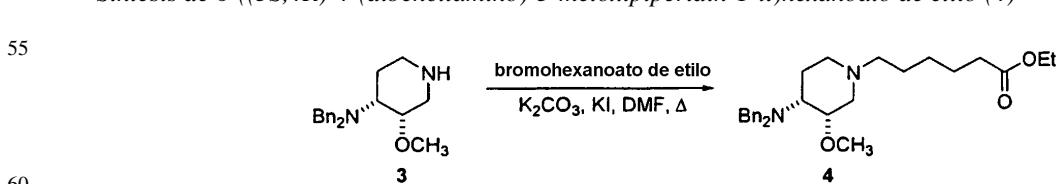
Síntesis de (3*S*,4*R*)-*N,N*-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina (3)



45 Se disolvió ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (aproximadamente 1,2 partes en peso) en etanol antes de añadirlo lentamente a una disolución de 2 (aproximadamente 1 parte en peso). La disolución se calentó con cuidado, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente para cristalizar el producto en forma de sal. La sal se filtró y se lavó con EtOH/H₂O antes de suspenderla en agua y basificarla añadiendo NaOH ac. (7%, p/p) hasta que el pH alcanzó aproximadamente 12. La suspensión se agitó vigorosamente a rt, y el sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el isómero cis 3.

50 Etapa 4

Síntesis de 6-((3*S*,4*R*)-4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etilo (4)

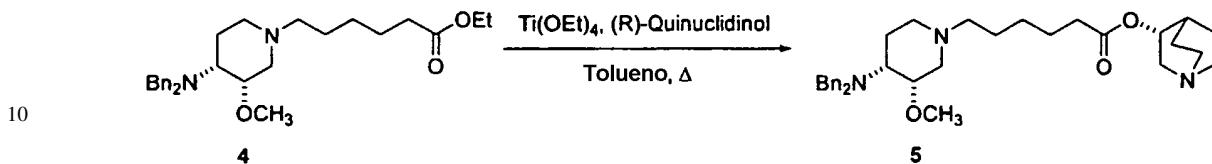


65 A una disolución de 3 (1 parte en moles) en DMF se añadieron bromohexanoato de etilo (aproximadamente 1,2 partes en moles), carbonato de potasio (aproximadamente 1,4 partes en moles) y yoduro de potasio (aproximadamente 0,2 partes en moles) respectivamente. La reacción se calentó entonces hasta 80°C. Después de aproximadamente 8 h, la reacción se diluyó lentamente con agua (aproximadamente 12 partes en volumen) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 anhid. La filtración y concentración subsiguientes del disolvente proporciona el material bruto. La purificación sobre SiO_2 da el material alquilado 4.

Etapa 5

Síntesis de 6-((3S,4R)-4-(dibencilmáximo)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (5)

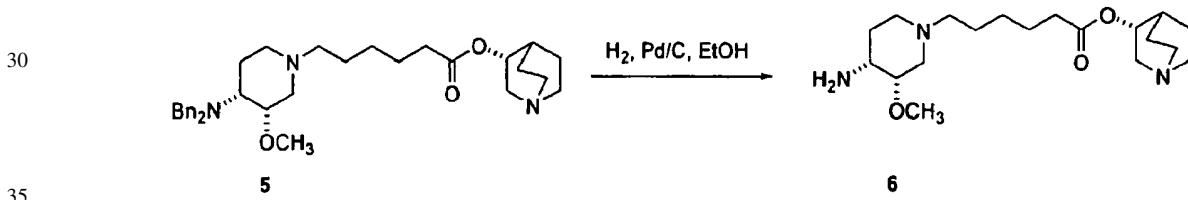
5



15 Se añadió tetraetóxido de titanio a una mezcla de 4 (1 parte en moles) y (R)-(-)-3-quinuclidinol (1 parte en moles) en tolueno. La mezcla de reacción se equipó con un aparato dean-stark antes de calentarla hasta aproximadamente 90°C, y después se aplicó vacío parcial (se añadió tolueno adicional según sea necesario para mantener el nivel de disolvente requerido). La mezcla se enfrió entonces hasta rt, y la reacción se diluyó con acetato de etilo, y después se añadió agua a la mezcla resultante. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhid., se filtró y se concentró. La purificación sobre SiO_2 da 5 enantioméricamente enriquecido.

Etapa 6

Síntesis de 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (6)



40 Una disolución de 5 (1 parte en moles) en EtOH se añadió al matraz de reacción que contiene paladio sobre carbón (aproximadamente 0,2 partes en moles). Después la mezcla se vació de aire antes de someterla a hidrogenolisis usando H_2 atmosférico. Una vez que se completó la reacción, el paladio se separó por filtración bajo una almohadilla de celita seguido de lavados con EtOH. El filtrado se concentró vía evaporación giratoria para proporcionar 6.

Etapa 7

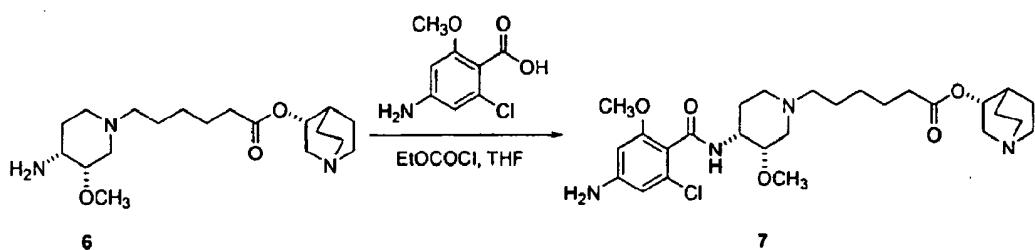
Síntesis de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-2-cloro-6-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (7)

45

50

55

60

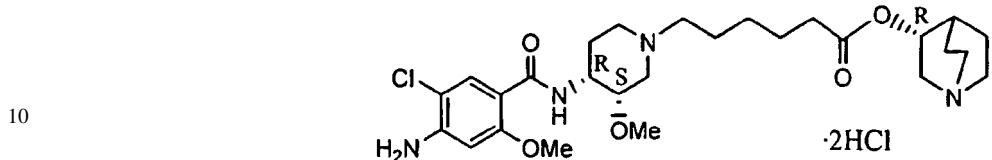


65 A una disolución de, por ejemplo, cloroformiato de etilo (1 parte en moles) en THF a aproximadamente 0°C se añadió el ácido benzoico (1 parte en moles) en porciones. La mezcla se calentó hasta rt durante aproximadamente 1 h antes de enfriarla hasta aproximadamente 0°C, y de añadir gota a gota una disolución de 6 (1 parte en moles). La reacción se calentó después hasta rt. Una vez que se completó la reacción, la reacción se paralizó mediante adición de una disolución sat. de NaHCO_3 y se extrajo sobre EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhid., se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado 7.

Ejemplo 3

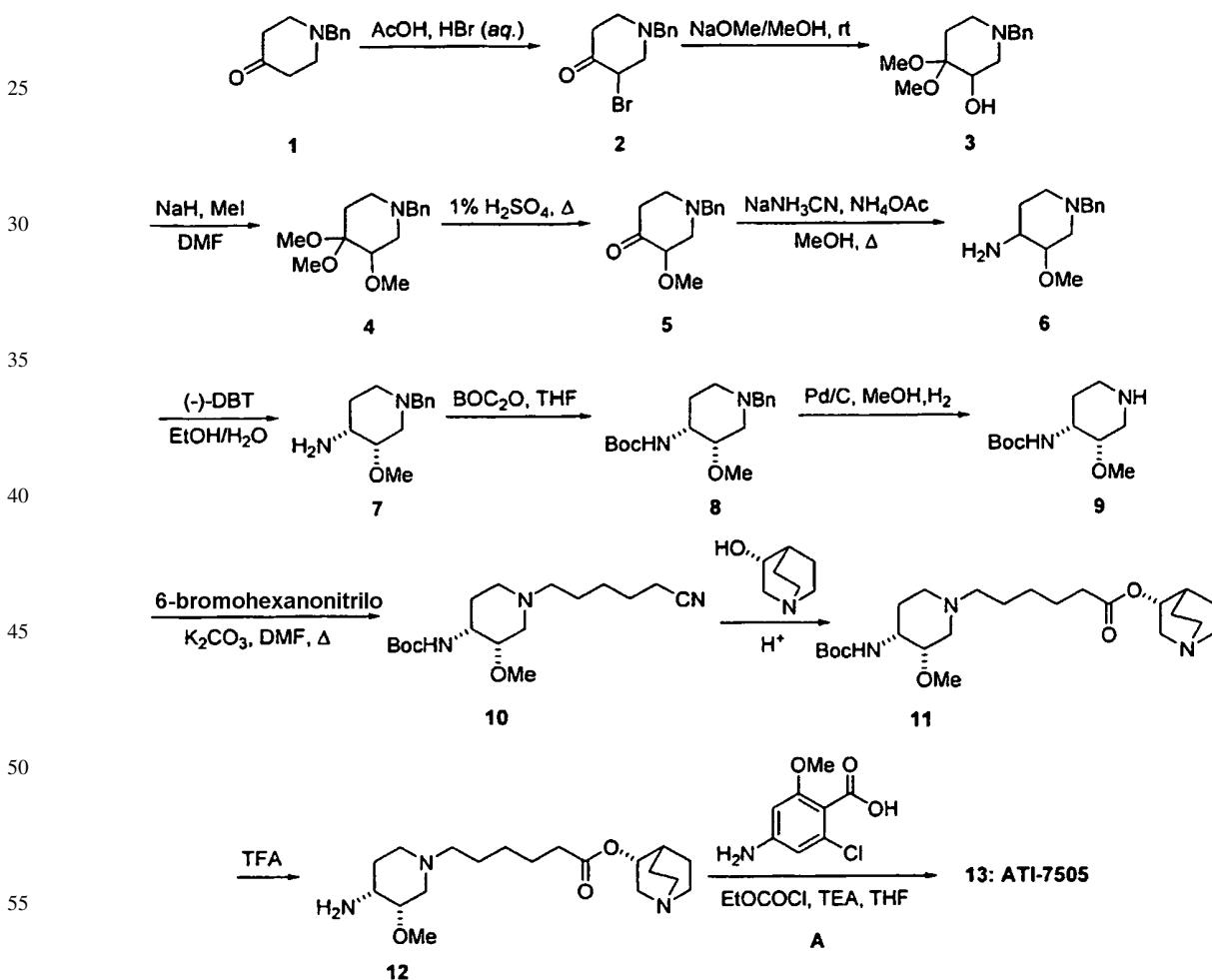
Síntesis alternativa de ATI-7505

5



15 Se hicieron reaccionar en condiciones ácidas, 1-bencilpiperidin-4-ona (1) y ácido bromhídrico en presencia de ácido acético para generar N-bencil-3-bromopiperidin-4-ona (2). El tratamiento de 2 con una disolución de metóxido de sodio y metanol proporciona 1-bencil-4,4-dimetoxipiperidin-3-ol (3). [La presencia del grupo beta-amino niega la posibilidad de una reacción de tipo Favorskii]. La metilación del grupo hidroxilo se hizo usando una base de hidruro seguido del tratamiento con yodometano en presencia de DMF como el disolvente para proporcionar el compuesto 4.

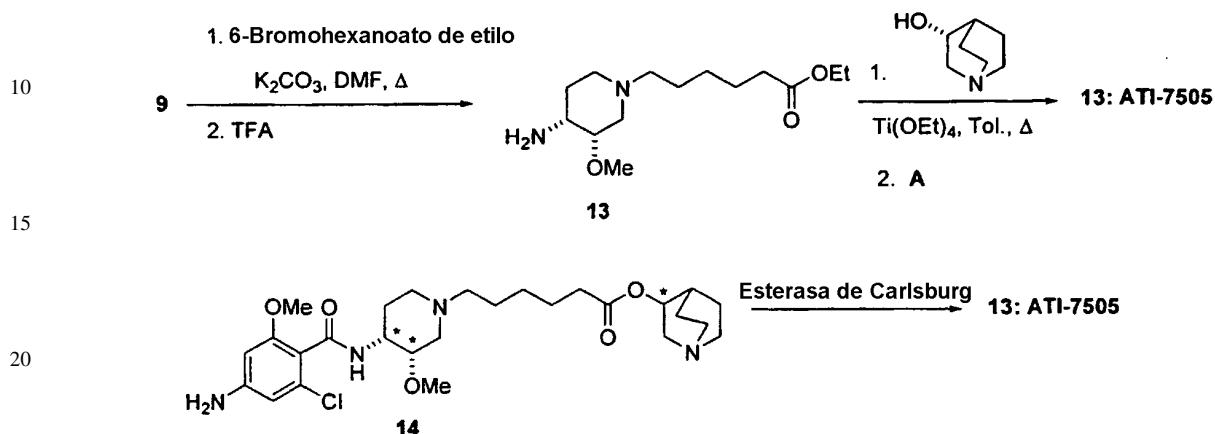
20



60

La hidrólisis acetálica subsiguiente usando ácido sulfúrico al 1% en presencia de calor produce una piperidina 5, que puede sufrir entonces una aminación reductora usando, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio y acetato de amonio en metanol para producir 1-bencil-3-metoxipiperidin-4-amina (6). En esta etapa, 6 puede sufrir una técnica de resolución quirial. Ésta se puede lograr, por ejemplo, usando (-)-DBT u otra variante de ácido tartárico en presencia del disolvente adecuado para dar exclusivamente el compuesto 7 asimétricamente puro. La protección con el grupo Boc de la amina primaria en 7 se puede lograr usando anhídrido de Boc en presencia del disolvente THF para obtener 8. Una reacción de desbencilación mediante hidrogenolisis usando Pd/C en metanol en presencia de hidrógeno gaseoso

atmosférico prepara la etapa para la etapa de alquilación. El tratamiento de 6-bromo-hexanonitrilo en presencia de base suave y DMF genera el compuesto 10. Una conversión de nitrilo a éster usando (R)-quinuclidinol en presencia de ácido diluido genera 11. La eliminación subsiguiente del grupo Boc usando TFA produce la amina libre, la cual puede sufrir una reacción de acoplamiento con ácido benzoico requerido en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como cloroformiato de etilo para dar ATI-7505 como un material enantioméricamente puro.



Como alternativa, el compuesto 9 se puede alquilar usando 6-bromohexanoato de etilo en presencia de base suave. La eliminación subsiguiente del grupo Boc produce el compuesto 13. La transesterificación de 13 mediada por titanio usando (R)-quinuclidinol y tetraetóxido de titanio en el disolvente tolueno genera ATI-7505. La esterasa de Carlsburg hidroliza ésteres que están en la configuración S, dejando por lo tanto intactos los ésteres que están en la configuración R. Por lo tanto, el tratamiento de mezclas diastereoméricas de 14 con la esterasa de Carlsburg también puede producir ATI-7505.

Ejemplo 4

La (+) y (-)-norcisaprida se puede obtener a partir de su mezcla racémica mediante resolución de los enantiómeros usando medios convencionales tales como ácidos de resolución óptica, según el método descrito en la patente US nº 6.147.093, o en "Enantiomers, Racemates and Resolutions", de J. Jacques, A. Collet, y S.H. Wilen (Wiley-Interscience, New York, NY), o en S.H. Wilen *et al.*, Tetrahedron (1977) 33:2725.

Los 4 isómeros se obtuvieron en cantidades de pocos mg usando cromatografía en columna preparativa seguido de la evaporación del disolvente. Este método es útil para preparar pequeñas cantidades con fines analíticos y de caracterización. Este es un método de separación estándar usado habitualmente en laboratorios analíticos a fin de aislar y caracterizar metabolitos.

Posibles rutas sintéticas para el Compuesto IV, Compuesto VI y (+)-Compuesto II se describen más abajo usando (+)-norcisaprida como material de partida. Las rutas para el Compuesto III, Compuesto V y (-)-Compuesto II son idénticas, excepto que se usa (-)-norcisaprida como material de partida.

Ejemplo 5

Producción del éster etílico del (+)-Compuesto II

Una mezcla equimolar de (+)-norcisaprida y 6-bromohexanoato de etilo (1 equivalente de cada), una cantidad catalítica de KI, y K_2CO_3 (2 equivalentes) en DMF se calentó a aproximadamente 60°C durante varias horas o hasta que el análisis por TLC indica que la reacción está terminada. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua, con disolución al 10% de $\text{LiCl}_{(\text{ac.})}$ y con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración da el éster etílico del (+)-compuesto II.

Producción de (+)-Compuesto II

Una mezcla de éster etílico del (+)-compuesto II bruto, procedente de lo anterior (1 eq.), KOH (2M, 5 eq.) en MeOH y THF (suficiente para disolver) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hasta 2 horas. El MeOH y el THF se eliminaron a vacío, y el residuo se diluyó con agua. Se lavó con un disolvente orgánico tal como EtOAc. La capa acuosa se acidificó hasta pH 5 usando HCl. El precipitado se separó por filtración y se secó para dar (+)-Compuesto II.

Producción del Compuesto IV y Compuesto VI

Una mezcla de (+)-Compuesto II (1 eq.), sal de HCl de (R)-(-)-3-quinuclidinol (1 eq.), EDAC (1 eq.) y DMAP (1 eq.) en DMF se calentó a aproximadamente 50°C toda la noche. Después de enfriar y diluir con agua, la mezcla 5 se purificó mediante cromatografía o mediante cristalización para proporcionar el Compuesto IV. De manera similar, usando (S)-(+)-quinuclidinol, se obtuvo el Compuesto VI.

10 Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según los métodos y procedimientos descritos anteriormente. Los nombres de los compuestos se generaron usando el programa ChemDraw Ultra versión 8.03, que está disponible de CambridgeSoft Corporation, o ACD Namepro, versión 6.0.

15 6- $\{(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ hexanoato de (3S)-1-azabiciclo [2.2.2]oct-3-ilo;

16 6- $\{(3R,4S)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ hexanoato de (3S)-1-azabiciclo [2.2.2]oct-3-ilo;

20 6- $\{(3R,4S)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ hexanoato de (3R)-1-azabiciclo [2.2.2]oct-3-ilo;

25 6- $\{(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ hexanoato de 8-metil-8-azabici-
clo[3.2.1]oct-3-ilo;

30 25 ácido 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoico;

35 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de me-
tilo;

40 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de me-
tilo;

45 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de me-
tilo;

50 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de eti-
lo; 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de iso-
propilo;

55 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 2-me-
toxietilo;

60 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 2-
pirrolidin-1-iletilo;

65 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 1-me-
tilpiperidin-4-ilo;

70 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 2-pi-
ridin-2-iletilo;

75 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 2-
(dimetilamino)etilo;

80 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 1-
metilpiperidin-3-ilo;

85 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 2-
morfolin-4-iletilo;

90 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 1,4-
dimetilpiperidin-4-ilo;

95 ácido 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoico;

100 4- $\{[(3S,4R)$ -4- $[(4\text{-amino-5\text{-cloro-2\text{-metoxibenzoyl})amino}]-3\text{-metoxipiperidin-1\text{-il}}\}$ acetil]amino]benzoato de 2-
oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etilo;

ácido 1-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxílico;

5 1-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxilato de metilo;

10 1-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxilato de metilo;

15 1-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxilato de 2-metoxietilo;

20 ácido 4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)(metil)amino] metil}benzoico;

25 4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)(metil)amino] metil}benzoato de metilo;

30 4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]metil}benzoato de isopropilo;

35 dihidrocloruro de 4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]metil}benzoato de etilo;

40 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo; o ácido 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoico

Formulación, administración y usos

Las dosis y vías de administración de los compuestos descritos son similares a las ya usadas en la técnica y conocidas por el experto (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 54^a Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000).

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de análogo estructural y/o funcional de cisaprida en el manejo agudo o crónico de enfermedades y/o trastornos descritos aquí variará con la gravedad de la afección a tratar, y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará según la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria total para análogos estructurales y/o funcionales de cisaprida, para las afecciones descritas aquí, es desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 200 mg, en dosis individuales o divididas. Preferentemente un intervalo de dosis diaria debería estar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 100 mg, en dosis individuales o divididas, mientras que lo más preferible un intervalo de dosis diaria debería de estar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 75 mg, en dosis individuales o divididas. Se prefiere que las dosis se administren de 1 a 4 veces al día. En el manejo del paciente, la terapia se debería de iniciar a una dosis inferior, a lo mejor aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, y se incrementa hasta aproximadamente 50 mg o superior dependiendo de la respuesta global del paciente. Se recomienda además que los niños, y pacientes con más de 65 años, y aquellos con función renal o hepática alterada, reciban inicialmente dosis bajas, y que se les ajuste la dosis basándose en la respuesta o respuestas individuales y nivel o niveles sanguíneos. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será manifiesto para los expertos en la materia. Además, se señala que el médico sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o terminar la terapia en conjunción con la respuesta del paciente individual.

65 Los compuestos de la presente invención se pueden formular según métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Las formulaciones se describen con detalle en un número de fuentes que son bien conocidas y fácilmente disponibles para los expertos en la materia. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science de E.W. Martin describe formulaciones que se pueden usar en relación con la presente invención. En general, las

composiciones de la presente invención se formulan de forma que una cantidad eficaz del compuesto o compuestos bioactivos se combina con un vehículo adecuado a fin de facilitar la administración eficaz de la composición.

Las composiciones de la presente invención incluyen composiciones tales como suspensiones, disoluciones y elixires; aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como polvos, cápsulas, y comprimidos), prefiriéndose las preparaciones sólidas orales con respecto a las preparaciones líquidas orales. Una preparación sólida oral preferida es la cápsula. La preparación sólida oral más preferida es el comprimido. Las cantidades preferidas de ingrediente activo (es decir, un análogo estructural y/o funcional de cisaprida) en una forma de dosificación sólida son aproximadamente 5 mg, 10 mg, y 25 mg.

Adicionalmente, los vehículos aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, saquitos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o materiales encapsulantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden subdividir en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en recipientes de papel o plástico o en viales o ampollas. También la dosificación unitaria puede ser una preparación a base de líquidos, o se puede formular para que se incorpore en productos alimentarios sólidos, goma de mascar, o tabletas para chupar.

Además de las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por medio de liberación controlada y/o dispositivos de suministro tales como los descritos en las patentes US nº 3.845.770; nº 3.916.899; nº 3.536.809; nº 3.598.123 y nº 4.008.719.

Para proporcionar al paciente una dosis eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, se puede emplear cualquier vía adecuada de administración. Por ejemplo, se pueden emplear formas orales, rectales, parenterales (subcutáneas, intramusculares, intravenosas), transdérmicas, y similares, de administración. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, parches, y similares.

Se describe un método para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico en un mamífero, a la vez que reducir sustancialmente los efectos adversos concomitantes asociados con la administración de cisaprida, que comprende administrar a un ser humano que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico en seres humanos.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición para el tratamiento de un ser humano que sufre enfermedad del reflujo gastroesofágico, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe un método para provocar un efecto antiemético en un mamífero, a la vez que reducir sustancialmente los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida, que comprende administrar a un mamífero que necesite de tal terapia antiemética una cantidad terapéuticamente eficaz de análogos estructurales y/o funcionales de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

En un aspecto adicional, la presente invención comprende una composición antiemética para el tratamiento de un mamífero que necesita terapia antiemética, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe un método para tratar una afección provocada por disfunción de la movilidad gastrointestinal en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite de tratamiento para la disfunción de la movilidad gastrointestinal una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las afecciones provocadas por disfunción de la movilidad gastrointestinal incluyen, pero no se limitan a, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo post-operatorio, y pseudo-obstrucción intestinal. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

La observación de que cisaprida entra en el sistema nervioso central y se une a receptores 5HT₄ indica que cisaprida puede tener efectos mediados centralmente. Cisaprida es un potente ligando en los receptores 5HT₄, y estos receptores están localizados en varias áreas del sistema nervioso central. La modulación de sistemas serotonérgicos tiene una variedad de efectos de comportamiento. En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de: 1) trastornos cognitivos, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer; 2) trastornos del comportamiento, incluyendo pero sin limitarse a esquizofrenia, manía, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastornos por uso de sustancias psicoactivas; 3) trastornos del humor, incluyendo pero sin limitarse a depresión y ansiedad; y 4) trastornos de control de la función autónoma, incluyendo pero sin limitarse a hipertensión esencial y trastornos del sueño.

ES 2 344 568 T3

En consecuencia, se describen métodos para tratar trastornos cognitivos, de comportamiento, del humor, o de control de la función autónoma en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

5

ATI-7505 se une con afinidad elevada a receptores 5-HT₄

10 Se sabe que el receptor 5-HT₄ es el subtipo de receptor principal implicado en la actividad procinética de cisaprida en el intestino. ATI-7505 tiene una elevada afinidad de unión por el receptor 5-HT₄, con una IC₅₀ nanomolar baja. Como se muestra en la Tabla 1, la afinidad de ATI-7505 por el receptor 5-HT₄ fue 18 veces mayor que cisaprida, y por lo menos 360 veces mayor que el metabolito principal de ATI-7505, ATI-7500.

15 TABLA 1

Unión al receptor 5-HT₄			
receptor 5-HT₄ del estriado de cobaya			
Compuesto	IC₅₀ (nM)	K_i (nM)	n_H
ATI-7505	8,3	1,4	0,7
ATI-7500	>3,000	>500	---
Cisaprida	150	24,9	0,8

25 n_H, coeficiente de Hill.
Antagonista [³H] GR113808 (0,70 nM) de referencia prototípico del receptor 5-HT₄

30 *ATI-7505 es un agonista parcial muy potente en el receptor 5-HT₄ humano*

35 ARYx llevó a cabo ensayos *in vitro* basados en la estimulación de adenililciclasa en células manipuladas para que expresasen de forma estable el receptor 5-HT₄ humano. ATI-7505 demostró ser un agonista muy potente del receptor 5-HT₄, mientras que su metabolito principal, ATI-7500, fue relativamente débil (Figura 1 y Tabla 2). La EC₅₀ estimada de ATI-7505 (4 nM) fue aproximadamente 10 veces más pequeña que la de cisaprida (49 nM), y aproximadamente 100 veces menor que la de ATI-7500 (395 nM). Basándose en su valor E_{max} estimado, ATI-7505 tuvo el 85% de la eficacia de 5-HT (serotonina) (Tabla 2), demostrando que ATI-7505 es un agonista parcial de receptores HT₄.

40 TABLA 2

Potencia y eficacia (actividad intrínseca) en el receptor 5-HT₄ humano			
	Potencia	Eficacia	
Compuesto	EC₅₀	pEC₅₀	% de 5HT (serotonina)
5-HT (serotonina)	46	7	NA
ATI-7505	4	8,45	85
ATI-7500	395	6,40	81
Cisaprida	49	7	77

45 EC₅₀, concentración que provoca un incremento máximo del 50% en la actividad de adenilil ciclasa
50 pEC₅₀, logaritmo negativo de la EC₅₀

55 *ATI-7505 acelera el vaciamiento gástrico en perros alimentados*

60 Para caracterizar los efectos de ATI-7505 sobre el vaciamiento gástrico, se llevaron a cabo experimentos en un modelo post-prandial que implica perros conscientes instrumentados con conjuntos de transductores manométricos de esfuerzo colocados en el estómago e intestino delgado. El objetivo de los experimentos fue medir el tiempo requerido para que las contracciones motoras migratorias (MMC) volviesen al valor inicial tras la ingestión de una comida sólida. Un acortamiento del tiempo de retorno de MMC inducido por el fármaco indicó un final temprano del período digestivo debido a un vaciamiento gástrico acelerado. Inmediatamente después de la terminación de una MMC en el intestino medio-delgado, se infundieron intravenosamente (IV) durante 20 minutos diversas dosis de fármacos de ensayo (vehículo, ATI-7505, o cisaprida). Al final de la infusión de los fármacos, los perros se alimentaron con una

comida. Se registraron las contracciones del intestino durante un mínimo de 60 minutos antes del comienzo de la infusión de los fármacos, para marcar el estado de ayuno y para identificar el comienzo de MMC en el duodeno, y por lo menos 30 minutos después del retorno de MMC en el duodeno. Las comparaciones cuantitativas de los tratamientos se basaron en el tiempo de retorno de MMC como un índice de vaciamiento gástrico tras la ingestión de una comida sólida. Como se resume en el Figura 2, ATI-7505 acortó significativamente el tiempo de retorno de MMC, indicando una aceleración del vaciado gástrico en perros alimentados normales. Cisaprida mostró un patrón similar de acción.

ATI-7505 incrementa la actividad motora gástrica y del intestino delgado con un efecto insignificante sobre la actividad colónica

Se llevaron a cabo experimentos en perros en ayunas, conscientes, para evaluar la actividad motora gástrica, del intestino delgado y colónica de ATI-7505 en comparación con cisaprida. Un objetivo específico fue determinar los tamaños de dosis de ATI-7505 (IV y PO) que imitan de forma muy parecida el patrón y magnitud de la actividad contráctil provocada por cisaprida a dosis terapéuticas típicas en perros (0,5 mg/kg IV; 1 mg/kg PO).

Cuando se dan IV y PO, tanto ATI-7505 como cisaprida provocaron efectos procinéticos en el intestino de los perros. El comienzo de la acción se produjo típicamente en 1 a 2 minutos y 25 a 30 minutos tras la administración IV y PO, respectivamente. El efecto de ATI-7505 sobre la actividad motora gástrica y del intestino delgado imitó a cisaprida. Al igual que cisaprida, parece que ATI-7505 provoca una estimulación, dependiente de la dosis, de la contractilidad antral y del intestino delgado con un efecto relativamente pequeño sobre la actividad motora colónica. Los efectos procinéticos provocados por ATI-7505 en el tubo digestivo superior se produjeron junto con un incremento pequeño pero significativo ($p < 0,05$) en la frecuencia de contracciones migratorias gigantes (GMC).

ATI-7505 no estaba asociado con el desarrollo de contracciones migratorias gigantes retrógradas (RGC). Al igual que cisaprida, ATI-7505 tuvo un efecto mínimo sobre las características del complejo motor migratorio (MMC) en el antro así como en el intestino delgado próximo, medio y distante. Con respecto a la frecuencia de MMC y a la duración de fase III, sólo se observó una diferencia significativa: ATI-7505 PO incrementó la frecuencia de MMC en el intestino delgado próximo con relación a los controles. Los perros toleraron bien las dosis IV y PO de ATI-7505, y no mostraron efectos secundarios tales como diarrea, anorexia, o pérdida de peso.

En conjunto, los resultados mostraron que, en una base de mg/kg, ATI-7505 fue aproximadamente dos veces más potente que cisaprida. Además, las acciones de ATI-7505, al igual que aquellas de cisaprida, fueron consistentes con un mecanismo que implica la facilidad de liberar acetilcolina desde neuronas entéricas en lugar de una acción directa del músculo liso. En conclusión, ATI-7505 incrementa la actividad motora gástrica y del intestino delgado de una manera similar a cisaprida, con un efecto mínimo o sin efecto sobre la actividad colónica.

El metabolismo de ATI-7505 es independiente de CYP450

En base a datos procedentes de microsomas humanos reunidos, ATI-7505 sufre biotransformación hasta un único metabolito, ATI-7500, que parece que no está sujeto a metabolismo posterior. La conversión de ATI-7505 en ATI-7500 no dependió de la presencia de NADPH. De este modo, la ruta de biotransformación principal para ATI-7505 se produce independientemente de las enzimas de CYP450.

ATI-7505 no inhibe las enzimas de CYP450

Para ensayar el potencial de ATI-7505 y/o su metabolito principal, ATI-7500, para actuar como inhibidores de CYP450, se cribaron estas dos moléculas usando Gentest SupersomesTM. Consistente con los informes publicados, cisaprida tuvo una actividad inhibidora significativa frente a isoformas de la enzima CYP450, CYP3A4, 2D6 y, en menor medida, 2C9. Ni ATI-7505 ni su metabolito principal, ATI-7500, presentaron actividad inhibidora significativa frente a estas tres isoformas de CYP450, ni frente a un panel de otras isoformas que se sabe que desempeñan un papel en el metabolismo farmacéutico.

55

ATI-7505 tiene actividad insignificante por el canal cardíaco, I_{Kr}

La corriente de potasio (K^+) rectificadora retrasada rápidamente activante en seres humanos (I_{Kr} humano) es un canal de K^+ que es codificado por el gen humano relacionado con el gen de éter a-go-go (hERG). Se sabe que cisaprida produce prolongaciones del intervalo QT vía un bloqueo de I_{Kr} , y por lo tanto fue de interés determinar si ATI-7505 y ATI-7500 tienen efectos inhibidores importantes sobre I_{Kr} humano. El sistema de ensayo fue células HEK-293 de mamífero que expresan los canales de K^+ codificados por hERG, en los que la corriente de potasio se midió mediante una técnica de pinzamiento zonal de células completas. La clasificación de los valores de IC_{50} fue: cisaprida (9,5 nM) > ATI-7505 (24.521 nM) > ATI-7500 (204.080 nM) (Tabla 3). En conjunto, los hallazgos indican que ATI-7505 tiene un potencial proarrítmico significativamente menor que cisaprida, y sugieren que tanto ATI-7505 como ATI-7500 tienen afinidad insignificante por los canales de I_{Kr} humanos.

TABLA 3

Inhibición de la actividad de I_{Kr}		Actividad de I_{Kr} en células HEK	
Compuesto	% I_{Kr} Control (10.000 nM)		IC_{50}
ATI-7505	78,0		24521
ATI-7500	88,9		204080
Cisaprida	0		9,5

Los datos están normalizados a % control I_{Kr} de cola (corriente provocada sin fármaco o vehículo presente)

ATI-7505 no induce cambios electrofisiológicos importantes en corazones de cobayas

Los efectos electrofisiológicos cardíacos de ATI-7505 se examinaron en corazones de cobayas perfusionados, aislados. El estudio examinó ATI-7505, ATI-7500 y cisaprida, todos los cuales se ensayaron cada uno a concentraciones de hasta 10.000 nM. El nivel de efecto no observado (NOEL) se definió como la concentración más elevada de compuesto de ensayo que no muestra una respuesta que fue significativamente diferente del valor de referencia ($p < 0,05$). Se ensayaron los siguientes 6 parámetros cardíacos: (1) intervalo QT; (2) MAPD₉₀; (3) intervalo SA; (4) intervalo QRS; (5) intervalo AH; y (6) HV. Mientras que ATI-7505 fue un modulador muy débil de los parámetros electrofisiológicos cardíacos, su metabolito AT-7500 careció completamente de actividad electrofisiológica (Tabla 4). El NOEL para ATI-7500 fue > 10.000 nM para todo el conjunto de 6 parámetros cardiovasculares. Puesto que cisaprida tuvo un NOEL de 10 nM para el conjunto combinado de 6 parámetros cardíacos ensayados, mientras que ATI-7505 tuvo un NOEL combinado de 1.000 nM, parece que AT-7505 carece de la potencia de cisaprida en la modulación de parámetros electrofisiológicos cardíacos. En conjunto, los hallazgos demuestran que ATI-7505 es significativamente más seguro que cisaprida con respecto al potencial para inducir fluctuaciones electrofisiológicas cardíacas importantes.

TABLA 4

Parámetros electrofisiológicos cardíacos en perfusión aislado			
Parámetro electrofisiológico	No Observado	Nivel de efecto	(NOEL)
	Cisaprida	ATI-7505	ATI-7500
Intervalo QT	10	1,000	> 10.000
MAPD90	10	1,000	> 10.000
Intervalo SA	100	> 10,000	> 10.000
Intervalo QRS	1,000	> 10,000	> 10.000
Intervalo AH	1,000	> 10,000	> 10.000
Intervalo HV	1,000	1,000	> 10.000
Parámetros combinados	10	1,000	> 10.000

Todas las moléculas se ensayaron en el valor de referencia, a 10, 100, 1.000, y 10.000 nM.

Salvo para valores dados como > 10.000 nM, se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$) del valor de referencia cuando la molécula se ensayó a 10 veces mayor

Metabolismo en preparaciones microsómicas humanas

El metabolismo de estos compuestos se estudió en microsomas humanos reunidos, en presencia y ausencia del cofactor NADPH del citocromo P-450, y se monitorizó con el tiempo tanto la desaparición del compuesto progenitor como la aparición del metabolito ácido correspondiente, es decir, el isómero compuesto II correspondiente.

Como se muestra en la Tabla 5, los Compuestos III y IV se hidrolizaron rápidamente mediante la esterasa en sus respectivos metabolitos (+) y (-)-Compuesto II. El metabolismo no dependió de CYP450, puesto que la velocidad de hidrólisis fue independiente de la presencia de NADPH, que es un cofactor necesario para que CYP450 funcione. Por el contrario, parece que (\pm)-S Compuestos V y VI son bastante estables con el tiempo en las mismas condiciones. En este experimento, la cantidad de sustrato (compuestos III, IV, V, y VI) que queda en la reacción después de 5, 60, y 90 minutos se evaluó mediante un método de HPLC-MS en tandem. Esta cantidad que queda se correlacionó con la aparición del metabolito compuesto II. La suma de sustrato que queda y compuesto II fue constante a lo largo del tiempo y igual a la cantidad de material de partida en el momento cero, indicando por lo tanto que la hidrólisis fue la única reacción metabólica que tuvo lugar.

5 Tabla 5: los compuestos de ensayo se incubaron en preparación microsómica humana reunida en presencia de cofactor NADPH. La cantidad que queda de compuesto de ensayo y la aparición del metabolito compuesto II se monitorizó durante 90 minutos.

10 Compuesto de ensayo	Compuestos III y IV			Compuesto V y VI		
	Tiempo	Compuesto de ensayo que queda (ng/ml)	Metabolito (ng/ml)	Suma	Compuesto de ensayo que queda (ng/ml)	Metabolito (ng/ml)
15 5	31,3	2	33,3	32,9	1,5	34,4
60	20,7	14,5	35,2	29,9	1,5	31,4
90	16,9	19,4	36,3	31,9	1,5	33,4

20 *Metabolismo en sangre humana reciente*

25 Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para obtener una disolución madre 12,5 mM, y se diluyeron con agua hasta una concentración final de 2,5 mM (DMSO/H₂O = 20/80). Se recogió sangre reciente en tubos heparinizados procedente de 3 donantes humanos, y la sangre se almacenó en hielo hasta incubación. Se pipetearon partes alícuotas separadas de sangre procedente de cada donante en tubos de centrifugadora de 1,5 ml, y los tubos se preincubaron en un baño de agua con agitación a 37°C durante 5 minutos. La reacción se inició mediante adición de 10 μ l de la disolución madre del compuesto de ensayo apropiado a cada tubo (concentración final = 100 μ M). Las incubaciones se paralizaron después de 0, 5, 15, 30 y 60 minutos, mediante adición de acetona (750 ml), se centrifugaron a 12.000 rpm durante 2 minutos, y el sobrenadante se analizó en un sistema Agilent 1100 HPLC. Las separaciones se llevaron a cabo en una columna Keystone Intersil ODS2, 250 X 4,6 mm, 5 m. La fase móvil acuosa consistió en tampón de acetato de amonio 20 mM (pH 5,7), y la fase orgánica acetona. Se usó un gradiente: una condición inicial consistió en 20% de acetona durante 1 minuto. La concentración de acetona se incrementó linealmente hasta 90% a lo largo de los próximos 8 minutos, y se mantuvo ahí durante 1 minuto. El sistema se recicló entonces hasta las condiciones iniciales durante el transcurso de 1 minuto y se mantuvo ahí durante 4 minutos antes de la próxima inyección. El área pico para el pico progenitor se determinó monitorizando la absorbancia a 240, 254 y 290 nM. Los resultados se expresan como cantidad de compuesto inicial que queda, y los datos se sometieron a análisis cinético usando WinNonLin. En la Tabla 6 a continuación se dan las semividas para los compuestos individuales.

30 TABLA 6

40 Compuesto	Configuración diastereomérica			Semivida (min)
	“Mitad” norcis	“Mitad” quinuclidol		
45 III	-	R		
Sujeto 1				12,03
Sujeto 2				10,37
Sujeto 3				9,23
Media \pm SD				10,5 \pm 1,41
50 IV	+	R		
Sujeto 1				8,47
Sujeto 2				8,61
Sujeto 3				8,58
Media \pm SD				8,59 \pm 0,077
55 V	-	S		
Sujeto 1				> 60 min.
Sujeto 2				> 60 min.
Sujeto 3				> 60 min.
60 VI	+	S		
Sujeto 1				> 60 min.
Sujeto 2				> 60 min.
Sujeto 3				> 60 min.

ES 2 344 568 T3

Se debe entender que los ejemplos y aspectos descritos aquí se proporcionan únicamente a título ilustrativo, y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la materia, y se incluirán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5 La invención y la manera y proceso para obtenerla y usarla se describen ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos para permitir a cualquier experto en la materia a la que pertenece obtener y usar la misma. Se entenderá que lo expuesto anteriormente describe aspectos preferidos de la invención, y que se pueden realizar modificaciones en la misma sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones. Para señalar particularmente y reivindicar de forma distinta la materia objeto considerada como invención, las siguientes 10 reivindicaciones concluyen esta memoria descriptiva.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

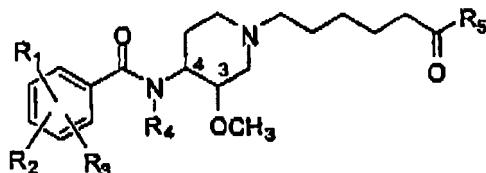
65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:

5

10



15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

R₁ es halógeno;20 R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄);R₃ es OH o alcoxi C₁-C₄;R₄ es H o metilo; y25 R₅ es -O-cicloalquilo C₃-C₆, -o-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, -O-arilo, -N(R₉)-(alquilo C₀-C₆)-C(O)-arilo, o -N(R₉)-alquil C₀-C₆-arilo, -O-heteroarilo, -N(R₉)-(O)-heteroarilo C₁-C₆, o, -N(R₉)-alquil C₀-C₆-heteroarilo, en el que cada uno de los grupos cíclico está no sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con alquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, o -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂; en los que30 R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄; y35 R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH, oR₁₁ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -heteroarilo C₁-C₆(O)N(R₉), o heteroarilo, en los que40 los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonil, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,45 el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃; o45 R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃.

50

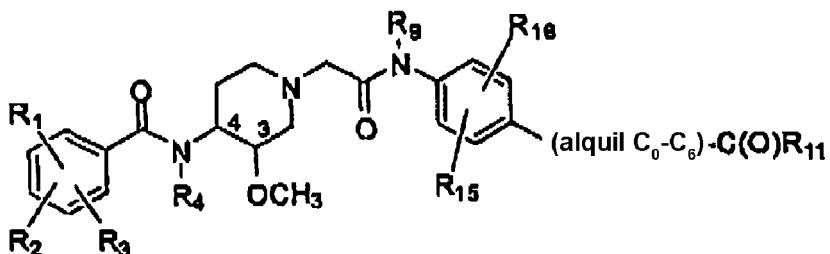
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R₁ es halógeno;55 R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄)R₃ es OH o alcoxi C₁-C₄;R₄ es H o metilo; y60 R₅ es -O-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de entre aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo, y el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con metilo o etilo; piperidinilo, piperazinilo, o pirrolidinilo, en los que los grupos piperidinilo, piperazinilo, y pirrolidinil están opcionalmente sustituidos en una o dos posiciones con grupos que son independientemente alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₆)-C(O)R₁₁, o NO₂.

ES 2 344 568 T3

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R₅ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo, que es 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo o 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en los que el nitrógeno en el grupo 8-aza-biciclo[3.2.2]oct-3-ilo está opcionalmente sustituido con metilo o etilo.

5 4. Compuesto de fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

R_1 es halógeno;

R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄)

R₂ es OH o alcoxi C₁-C₄:

R₄ es H o metilo;

R_9 en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄

R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH, o

R_{11} es alcoxi C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C_1-C_4 , amino, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)- $C(O)N(R_9)$ -heterocicloalquilo, $-O$ -heterocicloalquilo, -heteroaryl $C_1-C_6(O)N(R_9)$, o heteroarilo, en los que

los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃; o

R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃;

R₁₅ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂; y

R_{16} es H o $-O-(alquil\ C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

R_1 es halógeno;

R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄)

R₂ es OH o alcoxi C₁-C₄

R₄ es H o metilo;

R₉ es H o metilo;

R_{11} es OH, alcoxi C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_2 -alcoxi C_1-C_3 ,

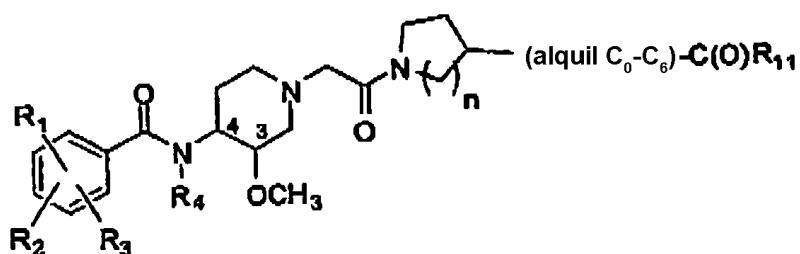
ES 2 344 568 T3

en el que alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo;

5 R₁₅ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂; y

10 R₁₆ es H o -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁.

6. Compuesto de fórmula:



25 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

n es 1 ó 2;

30 R₁ es halógeno;

R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄)

R₃ es OR o alcoxi C₁-C₄;

35 R₄ es H o metilo; y

R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH, o

40 R₁₁ es alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(N₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -heteroaril C₁-C₆(O)N(R₉), o heteroarilo, en los que

45 los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃,

50 R₉ en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₄; o

R₁₁ es -O-heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃, o OCF₃.

55 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que

n es 1 ó 2;

60 R₁ es halógeno;

R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquil C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄);

R₃ es OH o alcoxi C₁-C₄;

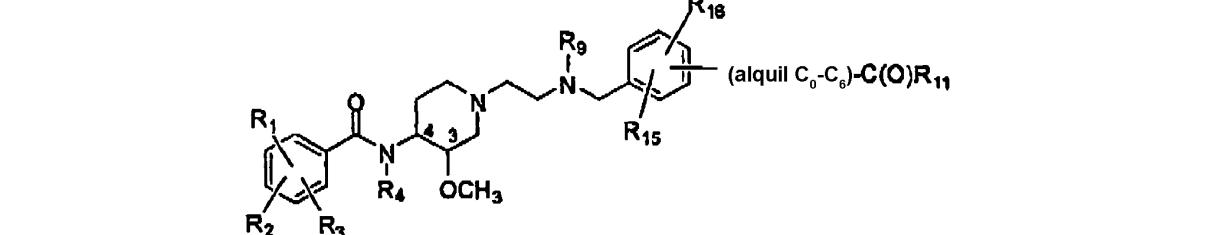
65 R₄ es H o metilo; y

ES 2 344 568 T3

R_{11} es OH, alcoxi C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_2 -alcoxi C_1-C_3 ,

en los que alcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6)$, aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o $-(alquil C_0-C_6)-C(O)NH$ -pirid-4-ilo.

8. Compuesto de fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis con relación entre sí;

25 R_1 es halógeno;

R_2 es amino, $NH(alquilo C_1-C_4)$ o $N(alquilo C_1-C_4)-(C_1-C_4)$;

30 R_3 es OH o alcoxi C_1-C_4 ;

R_4 es H o metilo; y

35 R_9 en cada caso es independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;

R_{11} es alquilo C_1-C_6 , OH, o

40 R_{11} es alcoxi C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxi C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquil C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6)$, $-(alquil C_0-C_6)-C(O)N(R_9)$ -heterocicloalquilo, $-O$ -heterocicloalquilo, $-C_1-C_6(O)N(R_9)$ -heteroaril, o heteroarilo, en los que

45 los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 , o OCF_3 ,

50 el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 , o OCF_3 ,

55 R_9 en cada caso es independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; o

R_{11} es $-O$ -heterocicloalquilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 , o OCF_1 ;

55 R_{15} es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)$, metilsulfona, sulfonamida C_0-C_6 , o NO_2 ; y

R_{16} es H o $-O-(alquil C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que

60 R_1 es halógeno;

R_2 es amino, $NH(alquilo C_1-C_4)$ o $N(alquil C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4)$;

65 R_3 es OH o alcoxi C_1-C_4 ;

R_4 es H o metilo;

ES 2 344 568 T3

R₉ es H o metilo;

R₁₁ es OH, alcoxi C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₃,

5 en los que alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, en los que el nitrógeno aza está opcionalmente sustituido con metilo o etilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, o -(alquilo C₀-C₆ alquil)-C(O)NH-pirid-4-il.

10 R₁₅ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, haloalquil C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆, o NO₂; y

R₁₆ es H o -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁.

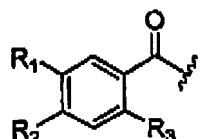
15 10. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₁ es cloro.

11. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₂ es amino.

20 12. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₃ es metoxi.

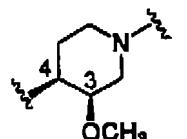
13. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₄ es H.

25 14. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₁ es cloro; R₂ es amino; R₃ es metoxi; R₄ es H, y R₁, R₂, y R₃ tienen la siguiente orientación en el anillo fenílico:



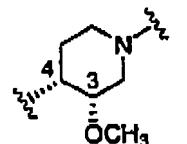
15. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la orientación de los enlaces 3 y 4 es

35



16. Comuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la orientación de los enlaces 3 y 4 es

45



17. Comuesto según la reivindicación 1, que es

55 6-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]hexanoato de (3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il;

60 6-[(3R,4S)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]hexanoato de (3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il;

65 6-[(3R,4S)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]hexanoato de (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il;

6-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]hexanoato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il; o

6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-il.

ES 2 344 568 T3

18. Compuesto según la reivindicación 4, que es

Ácido 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoico;

5 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de metilo;

10 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de metilo;

15 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de etilo;

20 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de isopropilo;

25 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-metoxietilo;

30 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-pirrolidin-1-iletilo;

35 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1-metilpiperidin-4-ilo;

40 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-piridin-2-iletilo;

45 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;

50 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-morfolin-4-iletilo;

55 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1,4-dimetilpiperidin-4-ilo;

60 4-[(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etilo; o

65 4-[(2-*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]carbonil)benzoato de (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo.

50 19. Compuesto según la reivindicación 6, que es

Ácido 1-*(*(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxílico;

55 1-*(*(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxilato de metilo;

60 1-*(*(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxilato de etilo; o

65 1-*(*(*(3S,4R)*-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidin-4-carboxilato de 2-metoxietilo.

ES 2 344 568 T3

20. Compuesto según la reivindicación 8, que es

Ácido 4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)ethyl)amino}metil}benzoico;
5
4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)ethyl)amino}metil}benzoato de metilo;
10
4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)ethyl)amino}metil}benzoato de metilo;
15
4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)ethyl)amino}metil}benzoato de isopropilo; o
Dihidrocloruro de 4-{{(2-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)ethyl)amino}metil}benzoato de etilo.

20 21. Compuesto según la reivindicación 1, que es 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

22. Sal según la reivindicación 1, que es dihidrocloruro de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

25 23. Composición que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y por lo menos un vehículo, disolvente, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 24. Uso de un compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de emesis, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, reflujo gastroesofágico, o íleo post-operatorio.

25. Uso según la reivindicación 24, en el que el compuesto o sal se administra intravenosamente.

35 26. Composición que comprende por lo menos uno de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo y dihidrocloruro de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo, y por lo menos un vehículo, disolvente, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 27. Uso según la reivindicación 24, en el que el compuesto o sal es según la reivindicación 21.

28. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, para uso para tratar emesis, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, reflujo gastroesofágico, o íleo post-operatorio.

45

50

55

60

65

Figura 1: Curvas de concentración frente a la respuesta para el agonismo del receptor 5-HT₄

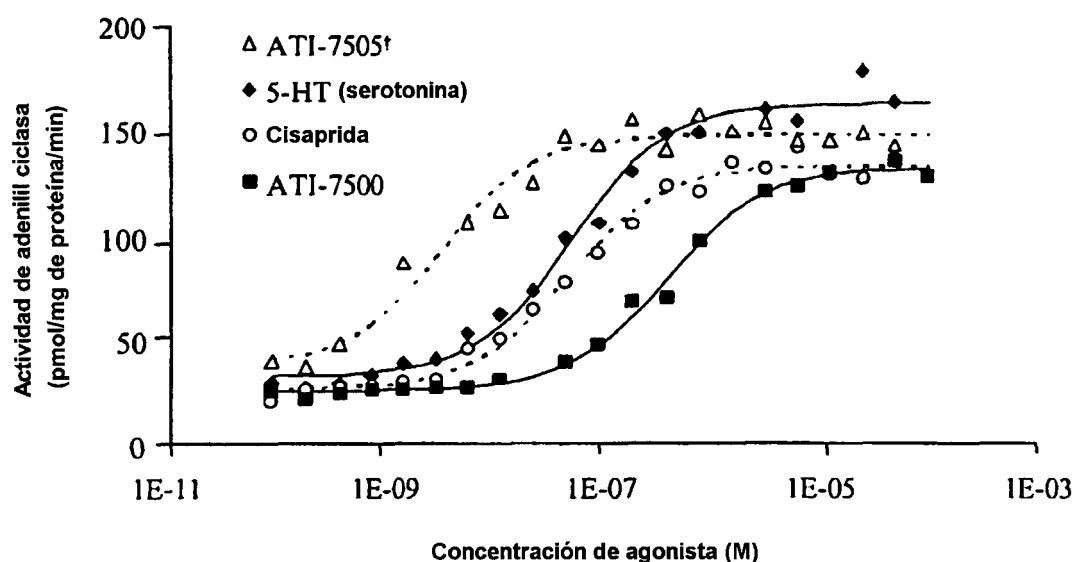


Figura 2: Vaciamiento gástrico en perros alimentados

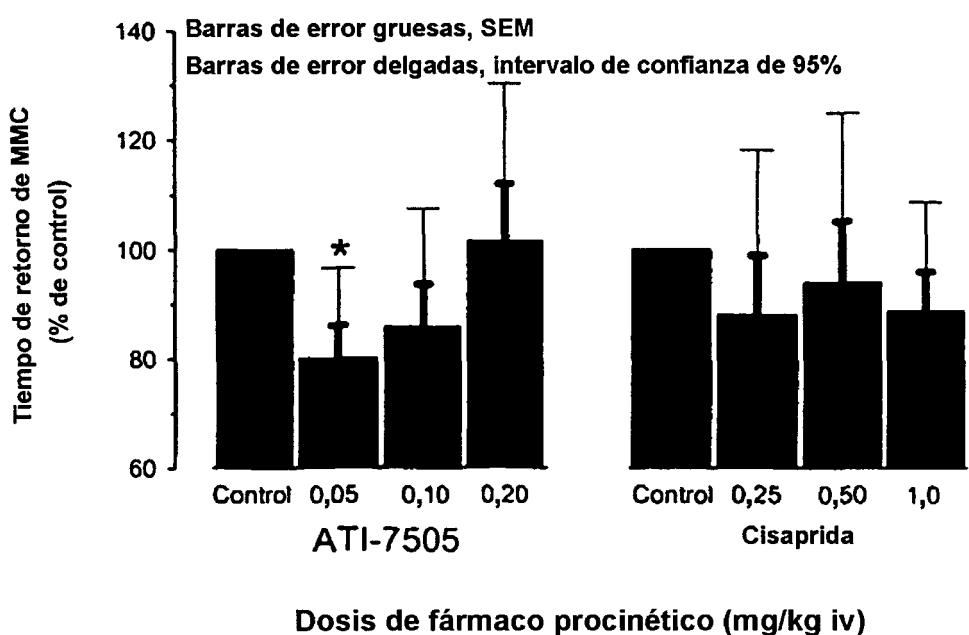


Figura 3: Metabolismo con y sin el cofactor dependiente de CYP450, NADPH

