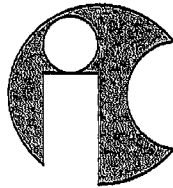




No. 14-139616- -00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:46:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

54



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVO USO TERAPÉUTICO DE ANTAGONISTA DEL RECEPTOR P75

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-139616- -00000-0000 Fecha: 2014-06-27 16:46:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 58 59
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/076494	Fecha 2012/12/20
	Publicación Internacional No.	WO 2013/092918 A1	Fecha 2013/06/27
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	NUEVO USO TERAPÉUTICO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P75		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/497, A61K 031/498, A61K 031/506, A61P 013/010		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	SANOFI		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	54 Rue La Boétie, F-75008 Paris, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1 AVALLONE	Roberta	francesa
	2 BARONI	Marco	francés
	3 CROCI	Tiziano	francés
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1 France		Paris c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France
	2 France		Paris c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France
	3 France		Paris c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.OFICINA EUROPEA DE PATENTES		EP	11306709.4	2011/12/20
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	14-0066541	Fecha 2014/06/24
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante		Firma		
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ				
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

MMSIMMSIMRIID-AF267469\WPCL0751

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 21 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 6 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 7 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 June 2013 (27.06.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/092918 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/076494

(22) International Filing Date:

20 December 2012 (20.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11306709.4 20 December 2011 (20.12.2011) EP

(71) Applicant: SANOFI [FR/FR]; 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors: AVALLONE, Roberta; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). BARONI, Marco; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). CROCI, Tiziano; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(74) Agent: QUELLARI, Mylène; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL THERAPEUTIC USE OF P75 RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention provides for the use of a p75 receptor antagonist or its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for use in the treatment and/or prevention of overactive bladder.

WO 2013/092918 A1

NUEVO USO TERAPÉUTICO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P75

La materia de la presente invención es el uso de antagonistas del receptor p75 para la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de la vejiga sobreactiva y otros trastornos urinarios.

El síndrome de la vejiga sobreactiva (a veces llamada vejiga 'irritable o 'inestabilidad del detrusor') es una afección común caracterizada por contracciones repetidas e incontroladas de la vejiga. Los síntomas incluyen urgencia, frecuencia, nocturia e incontinencia de urgencia. Sus causas no se conocen con total certeza, aunque se deben en parte al comportamiento defectuoso del detrusor. El entrenamiento de la vejiga es usualmente el principal tratamiento, y la medicación (que incluye agentes antimuscarínicos) generalmente no alivia todos los síntomas.

Los trastornos urinarios pueden incluir, pero no están limitados a, incontinencia (incapacidad de controlar el flujo de orina), cistitis intersticial (IC), síndrome de vejiga dolorosa (BPS), hiperplasia benigna de la próstata (PBH), cánceres del tracto urinario; algunos de ellos pueden tener complicaciones graves, incluso potencialmente mortales.

Es por tanto sumamente deseable proporcionar nuevas medicinas para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriores.

Los compuestos según la presente invención tienen una afinidad para el receptor de neurotrofina p75.

Las neurotrofinas pertenecen a una familia de proteínas de las cuales el efecto biológico es en particular la supervivencia, desarrollo y función de las neuronas.

El receptor p75, que es el receptor para todas la neurotrofinas, es una glicoproteína transmembrana de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (W.J. Friedman y L.A. Greene, Exp. Cell. Res., (1999), 253, 131-142). El receptor p75 se expresa en varios tipos celulares y se han atribuido varias funciones biológicas a dicho receptor: en primer lugar, la modulación de la afinidad de las neurotrofinas para tirosina quinasas de receptores (trk); en segundo lugar, en ausencia de trk, la inducción de una señal para la muerte celular por apoptosis. Además, los precursores de neurotrofinas, proneurotrofinas, son capaces de unirse a p75 con una alta afinidad, y se consideran inductores potentes de la apoptosis dependiente de p75 en neuronas y determinadas líneas celulares.

El receptor p75 es un componente clave en el proceso de la supervivencia/proliferación o muerte celular, no sólo en el sistema nervioso central, sino

también en varios tejidos periféricos como nervios, hígado, músculos de la vejiga y próstata. Este receptor pleyotrópico tiene múltiples funciones e incluso opuestas, que dependen probablemente del tipo celular y tisular, así como del estado fisio-patológico del organismo. Se ha observado que los ratones que sobreexpresan selectivamente el Factor de Crecimiento Nervioso de vejiga presentaban: enervación incrementada de la pared de la vejiga, capacidad disminuida de la vejiga, micción más frecuente, contracciones incrementadas de la vejiga no de evacuación; todo consistente con un fenotipo de vejiga sobreactiva (OAB) (Girard BM et al "Neurotrophin/receptor expression in urinary bladder of mice with overexpression of NGF in urothelium" *Am J Physiol Renal Physiol.* 300: F345–F355, (2011)).

También se ha observado que en los seres humanos con vejigas obstruidas o aquellos con cistitis intersticial o síndrome de vejiga dolorosa (IC/BPS), los niveles tisulares de NGF están elevados comparado con los controles sanos (Steers WD y Tuttle JB, *Nat Rev Urol* (2006), vol 3(2), 101-110; Liu HZ et al. (2009), *BJUI* 104, 1476-1481).

Los receptores p75 y los receptores Trks se expresan en la vejiga urinaria de rata y están presentes en las fibras nerviosas del músculo liso detrusor, el plexo nervioso suburotelial, células uroteliales y fibras nerviosas asociadas con la vasculatura de la vejiga suburotelial (Klinger MB et al "p75NTR Expression in Rat Urinary Bladder Sensory Neurons and Spinal Cord with Cyclophosphamide-Induced Cystitis" *J. Comp. Neurol.* 507: 1379–1392, (2008)).

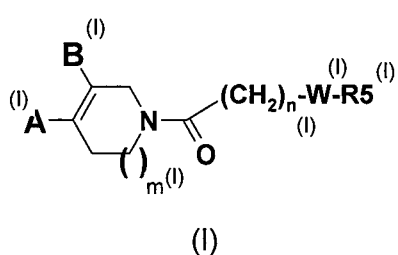
La sobreexpresión de los receptores p75 en las células de músculo liso detrusor junto con la sobreexpresión de NGF podría jugar un papel perjudicial en la funcionalidad del músculo detrusor.

Según un primer objeto, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor p75 en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva y otros trastornos urinarios.

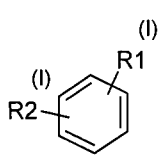
En la presente solicitud de patente los términos "uso de un antagonista del receptor p75 en la preparación de medicamentos" deben entenderse como sinónimos de los términos "un antagonista del receptor p75 para la preparación de un medicamento para uso", o "un antagonista del receptor p75 para uso", o "un antagonista del receptor p75 para uso como un medicamento"

Según otro objeto de la invención, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor p75 de la fórmula general siguiente (I):

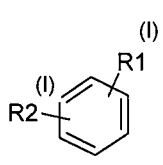
3



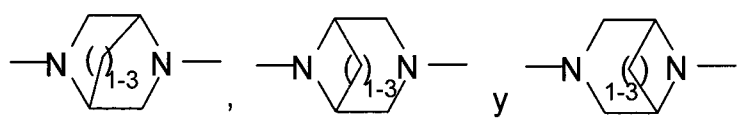
en el que:
- m^(I) representa 0 ó 1;
- A^(I) representa:



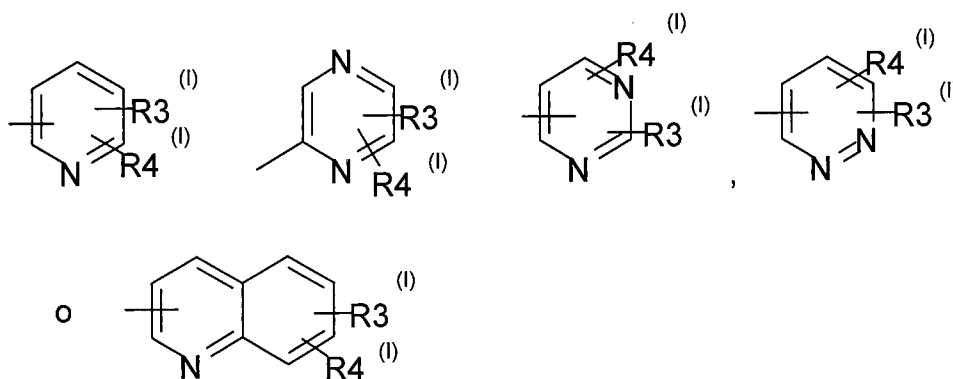
y B^(I) representa un átomo de hidrógeno
o
A^(I) representa un átomo de hidrógeno y B^(I) representa:



- W^(I) - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



- 1-3 representa 1, 2 ó 3;
- n^(I) representa 1 ó 2;
- R1^(I) representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un radical trifluorometoxi;
- R2^(I) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometoxi, un grupo COOR^(I) o un grupo CONH₂;
- R5^(I) representa un grupo de fórmula:



en el que R3^(I) y R4^(I), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo o trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONH₂, CONR6^(I) R7^(I) o NHCOR^(I);

- R^(I), R6^(I) y R7^(I) representan independientemente uno de otro un grupo alquilo(C₁-C₆);

en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, son parte de la invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en la forma de bases o sales de adición con ácidos. Dichas sales de adición son parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que sean útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de Fórmula (I), también son parte de la invención.

En el contexto de los compuestos de fórmula general (I):

- el término "un átomo de halógeno" se pretende que signifique: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- el término "un grupo alquilo" se pretende que signifique: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Como ejemplos, puede mencionarse un grupo alquilo(C₁-C₄) que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo;

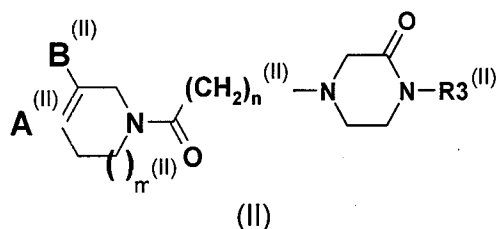
- el término "un grupo fluoroalquilo" se pretende que signifique: un grupo alquilo del cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor;

- el término “un grupo perfluoroalquilo” se pretende que signifique: un grupo alquilo del cual todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor, por ejemplo trifluoroalquilo;

- el término “un grupo alcoxi” se pretende que signifique: un radical –O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente.

Estos compuestos y su método de preparación se describen en WO2009/150388 (US2011/144116), cuyo contenido se incluye en la presente memoria por referencia.

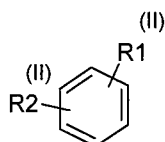
Según otro objeto de la invención, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor p75 de la fórmula general siguiente (II):



en el que:

- m^(II) es 0 ó 1;

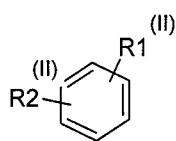
- A^(II) es:



y B^(II) es un átomo de hidrógeno

o

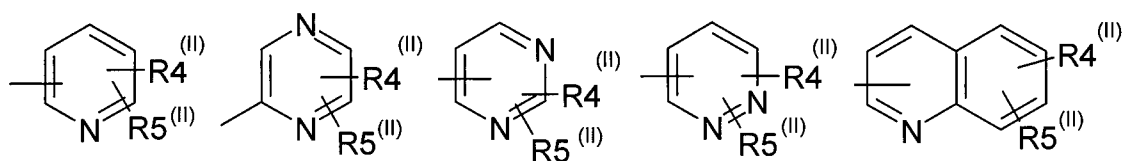
A^(II) es un átomo de hidrógeno y B^(II) es:



- R1^(II) y R2^(II), que pueden ser idénticos o diferentes, son independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo(C₁-C₄), perfluoroalquilo(C₁-C₂)o alcoxi(C₁-C₄) o un grupo trifluorometoxi;

- n^(II) es 1 ó 2;

- R3^(II) es un grupo de fórmula:



en el que $R4^{(II)}$ y $R5^{(II)}$, que pueden ser idénticos o diferentes, están localizados en cualquiera de las posiciones disponibles y son independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_2) o alcoxi(C_1-C_4), un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), $CONH_2$, $CONR6^{(III)}$ $R7^{(III)}$ o $NHCOR^{(III)}$;

- $R^{(II)}$, $R6^{(II)}$ y $R7^{(II)}$ son independientemente uno de otro un grupo alquilo(C_1-C_6);

en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

Los compuestos de fórmula (II) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en la forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (II) pueden existir en la forma de bases o de sales de adición con ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que sean útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (II), también forman parte de la invención.

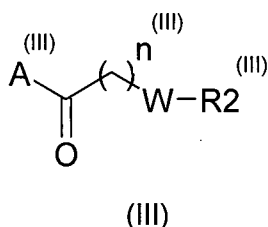
En el contexto de los compuestos de fórmula general (II):

- el término "un átomo de halógeno" se pretende que signifique: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- el término "un grupo alquilo" se pretende que signifique: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Como ejemplos, puede mencionarse un grupo alquilo(C_1-C_4) que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo;
- el término "un grupo fluoroalquilo" se pretende que signifique: un grupo alquilo del cual uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor;
- el término "un grupo perfluoroalquilo" se pretende que signifique: un grupo alquilo del cual todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor;
- el término "un grupo alcoxi" se pretende que signifique: un grupo $-O$ -alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente.

Estos compuestos y su método de preparación se describen en WO2009/150387 (US2011/144122), cuyo contenido se incluye en la presente memoria por referencia.

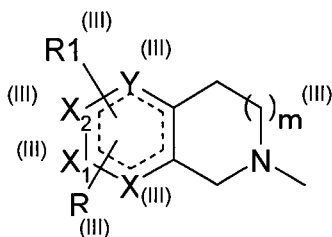
Según otro objeto de la invención, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor p75 de la fórmula general siguiente (III):

7



en el que:

- A^(III) representa un grupo:



- n^(III) representa 1 ó 2;

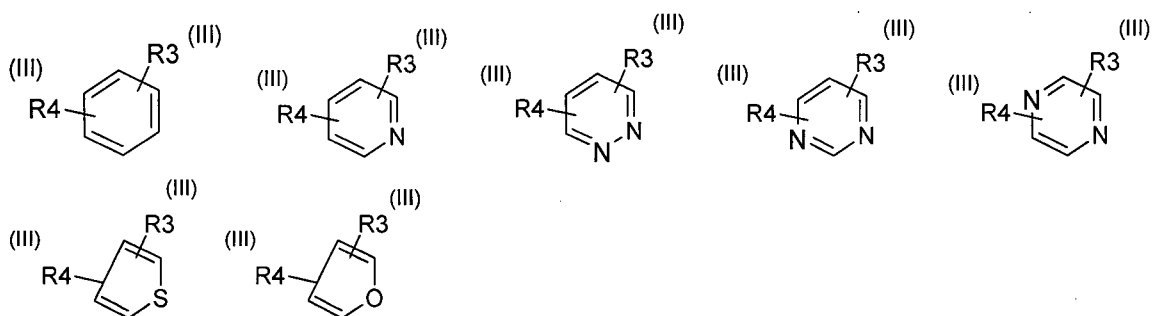
- m^(III) representa 0 ó 1;

- Y^(III) representa un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno o un enlace sencillo o doble;

- X^(III), X₁^(III) y X₂^(III) representan un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno, entendiéndose que al menos uno de X^(III), X₁^(III) y X₂^(III) es distinto de un átomo de carbono;

- R^(III) y R₁^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical perfluoroalquilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONR₅^(III) R₆^(III) o NHCOR₅^(III);

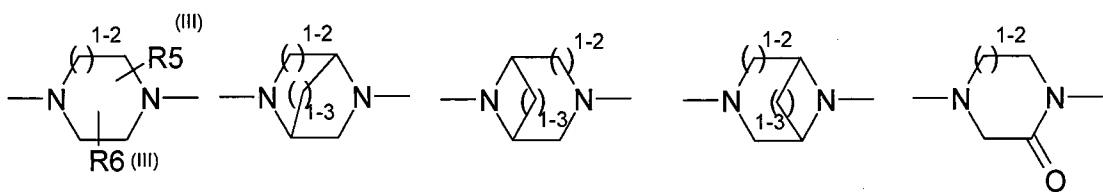
o R₁^(III) representa un grupo elegido de:



permaneciendo invariable la definición de R^(III);

- R3^(III) y R4^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C(C₁-C₄)-C₄), un radical perfluoroalquilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONR5^(III) R6^(III) o NHCOR5^(III);

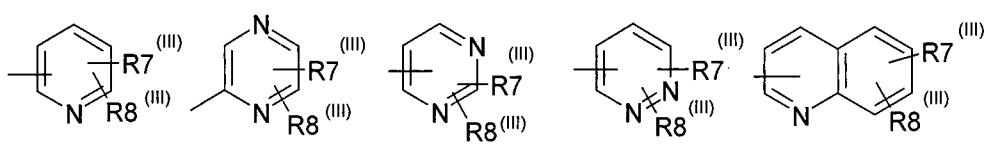
- W^(III) - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



- 1-2 representa 1 ó 2;

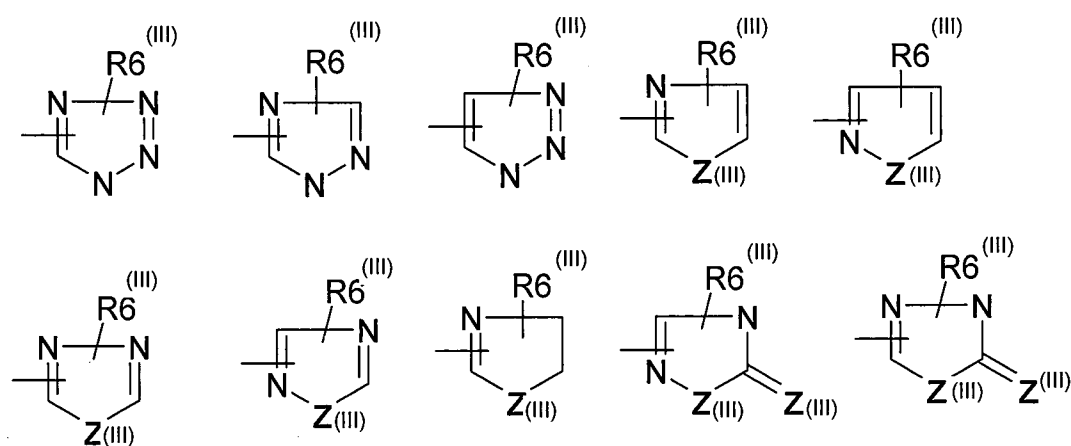
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- R2^(III) representa un grupo de fórmula:



- R7^(III) y R8^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), COOcicloalquilo(C₁-C₄), SO-alquilo(C₁-C₄), SO₂alquilo(C₁-C₄), CONH₂, CONR5^(III) R6^(III) o NHCOR5^(III);

o uno de R7^(III) y R8^(III) representa un heterociclo elegido de:



- Z^(III) representa un átomo de oxígeno o azufre;

- R5^(III) y R6^(III) representan un hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

Los compuestos de fórmula (III) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en la forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (III) pueden existir en la forma de bases o de sales de adición con ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que sean útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (III), también forman parte de la invención.

En el contexto de los compuestos de fórmula general (III):

- el término "un átomo de halógeno" se pretende que signifique: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- el término "un grupo alquilo" se pretende que signifique: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico. Como ejemplos, pueden mencionarse un grupo alquilo C1-C4 que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

- el término "un grupo fluoroalquilo" se pretende que signifique: un grupo alquilo del cual uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor;

- el término "un grupo perfluoroalquilo" se pretende que signifique: un grupo alquilo del cual todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor, por ejemplo un grupo trifluoroalquilo tal como trifluorometilo;

- el término "un grupo alcoxi" se pretende que signifique: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente;

- el término "un grupo perfluoroalcoxi" se pretende que signifique: un grupo alcoxi

del cual todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor, por ejemplo un grupo trifluoroalcoxi tal como trifluorometoxi;

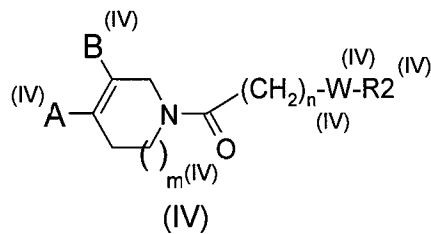
- el término "un grupo cicloalquilo" se pretende que signifique: un grupo alquilo cíclico. Como

ejemplos, pueden mencionarse los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

- el término "un átomo de halógeno" se pretende que signifique: un flúor, un cloro, un bromo.

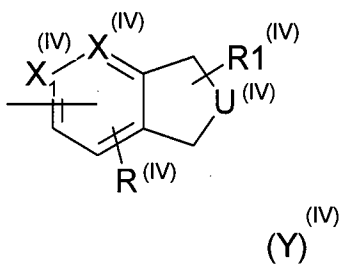
Estos compuestos y su método de preparación se describen en WO2011/080444 (US2012/245149), cuyo contenido se incluye en la presente memoria por referencia.

Según otro objeto de la invención, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor p75 de la fórmula general siguiente (IV):

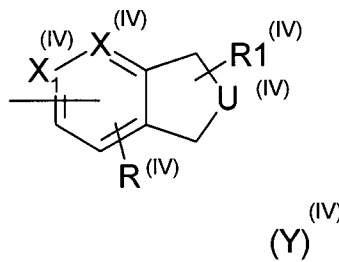


en el que:

- $n^{(IV)}$ representa 1 ó 2;
- $m^{(IV)}$ representa 0 ó 1;
- $A^{(IV)}$ representa un grupo heterocíclico fusionado de fórmula $(Y^{(IV)})$



- y $B^{(IV)}$ representa un átomo de hidrógeno;
- o
- $A^{(IV)}$ representa un átomo de hidrógeno; y
- $B^{(IV)}$ representa un grupo heterocíclico fusionado de fórmula $(Y^{(IV)})$



El heterociclo fusionado de fórmula $(Y^{(IV)})$ puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono disponibles, y en el que:

- $U^{(IV)}$ completa:

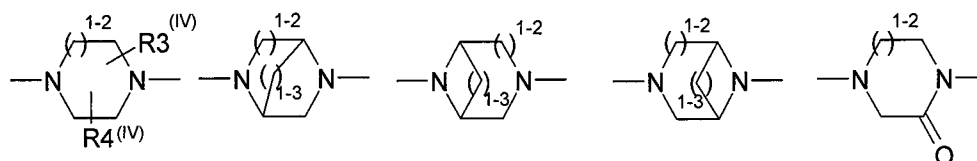
- bien un núcleo aromático o saturado de 6 átomos, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, estando sustituido posiblemente el núcleo con uno o dos átomos de halógeno, uno o dos grupos alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4), o uno o dos radicales perfluoroalquilo;

- o un núcleo aromático o saturado de 5 átomos, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando sustituido posiblemente el núcleo con uno o dos grupos alquilo(C_1-C_4);

- $X^{(IV)}$ y $X1^{(IV)}$ representan independientemente uno de otro CH o N;

- $R^{(IV)}$ y $R1^{(IV)}$ localizados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), un radical perfluoroalquilo o trifluorometoxi, un ciano o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), $CONR3^{(IV)}R4^{(IV)}$ o $NHCOR3^{(IV)}$;

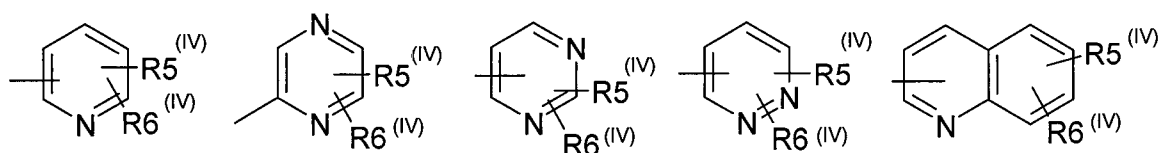
- $W^{(IV)}$ - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



- 1-2 representa 1 ó 2;

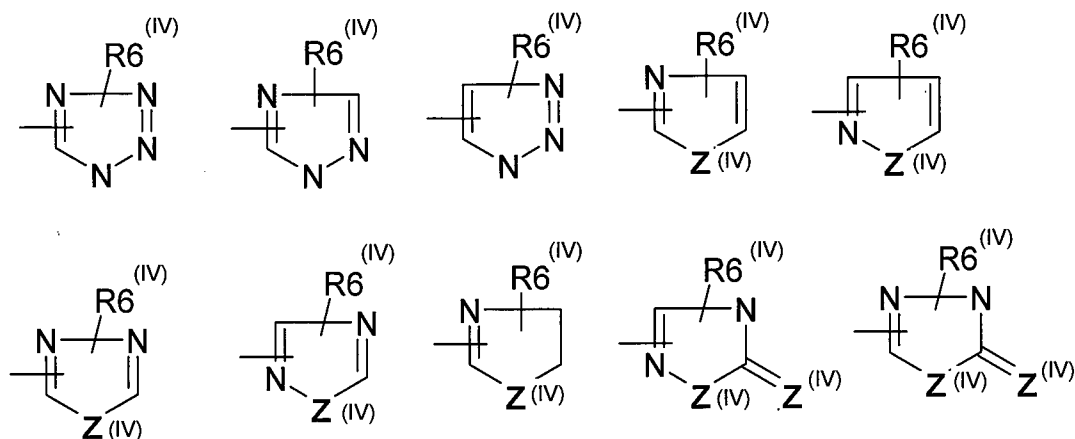
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- $R2^{(IV)}$ representa un grupo de fórmula:



- en el que $R5^{(IV)}$ y $R6^{(IV)}$, localizados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4), un radical trifluorometilo o trifluorometoxi, un ciano o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), COO cicloalquilo(C_1-C_4), SO alquilo(C_1-C_4), SO_2 alquilo(C_1-C_4), $CONR3^{(IV)}R4^{(IV)}$, $NR3^{(IV)}R4^{(IV)}$ o $NHCOR3^{(IV)}$;

o uno de los grupos $R5^{(IV)}$ y $R6^{(IV)}$ también puede representar un heterociclo elegido de:



- $Z^{(IV)}$ representa un átomo de oxígeno o azufre;

- $R3^{(IV)}$ y $R4^{(IV)}$ representa un hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);

en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en la forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden existir en la forma de bases o de sales de adición de ácido. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que sean útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (IV), también forman parte de la invención.

En el contexto de los compuestos de fórmula general (IV), aplican las definiciones siguientes:

- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen un grupo alquilo(C_1-C_4) que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo;
- un grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;

- un grupo perfluoroalquilo: un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de flúor, por ejemplo trifluoroalquilo;
- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió previamente;
- un grupo perfluoroalcoxi: un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de flúor, por ejemplo trifluoroalcoxi;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Estos compuestos y su método de preparación se describen en WO2011/080445 (US2012/245150), cuyo contenido se incluye en la presente memoria por referencia.

Según otro objeto de la invención, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor p75 seleccionado de:

- compuesto n°1: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- compuesto n°2: hidrocloruro del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-Dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etil]piperazin-1-il}nicotínico;
- compuesto n°3: ácido 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-benzofuran-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxoetil]-3,5-dimetilpiperazin-1-il}nicotínico;
- compuesto n°4: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-piridin-3-il-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;

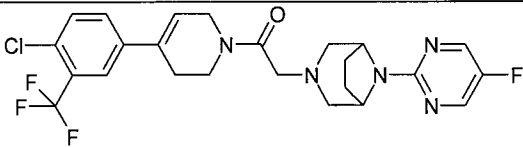
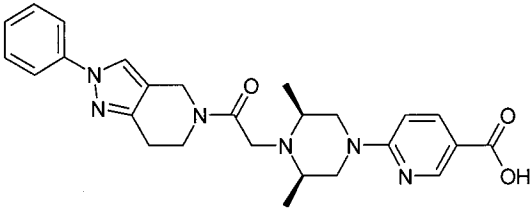
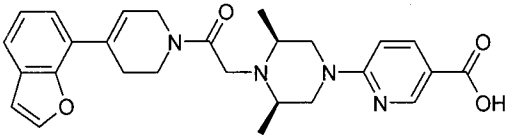
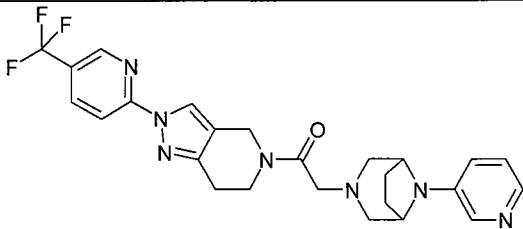
los compuestos anteriores también pueden existir en la forma de una base o de una sal de adición con un ácido;

en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

Estos compuestos y su modo de preparación se describen respectivamente como compuesto n°11 en WO2009/150388 para compuesto n°1, como compuestos n°21 y n°28 en WO2011/080444 ((US2012/245149)) para compuestos n°2 y n°4 y como compuesto n°57 en WO2011/080445 (US2012/245150) para compuesto n°3, cuyo contenido se incluye en la presente memoria por referencia.

La tabla siguiente describe la estructura de estos compuestos.

Compuesto n°	Estructura
--------------	------------

1	
2	
3	
4	

Dichos antagonistas del receptor p75 anteriores, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede usarse en dosis diarias de 0,1 a 200 mg por kilo de peso corporal del mamífero a ser tratado, preferiblemente en dosis diarias de 0,5 a 100 mg/kg. En los seres humanos, la dosis puede variar preferiblemente de 0,5 mg a 50 mg por día, en particular de 1 a 30 mg, dependiendo de la edad del individuo a ser tratado, el tipo de tratamiento, profiláctico o curativo, y la gravedad del trastorno. Dichos antagonistas del receptor p75 se administran generalmente como una unidad de dosificación de 0,5 a 50 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, de principio activo, de una a cinco veces al día. Las formas de dosificación unitaria preferibles comprenden 1 ó 30 mg de antagonistas del receptor p75.

Dichas unidades de dosificación se formulan preferiblemente en composiciones farmacéuticas en las que el principio activo se mezcla con un excipiente farmacéutico.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se puede usar para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, transdérmica o rectal.

Dichos antagonistas del receptor p75, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse en formas de administración unitarias, mezcladas con soportes farmacéuticos convencionales, a animales y seres humanos para tratar los

trastornos mencionados anteriormente. Las formas de administración unitaria que son adecuadas comprenden formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gel, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual y bucal, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración local y formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en la forma de comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o similares. Los comprimidos pueden recubrirse con sacarosa u otros materiales adecuados, o se pueden tratar de tal modo que tengan una actividad sostenida o retardada y que liberen, de una manera continua, una cantidad predeterminada de principio activo. Los excipientes usuales incluyen monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, povidona, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, etilcelulosa, hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio.

Se obtiene una preparación de cápsulas de gel mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas de gel duras o blandas.

Una preparación en la forma de un jarabe o elixir puede contener el ingrediente activo junto con un edulcorante, preferiblemente un edulcorante exento de calorías, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, y también un potenciador del sabor y un colorante adecuado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes dispersantes o agentes humectantes, o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidona, y también con edulcorantes o correctores del sabor.

Para administración local, el principio activo se mezcla en un excipiente para preparar cremas o pomadas, o se disuelve en un vehículo para administración intraocular, por ejemplo en la forma de un colirio.

Para administración rectal, se hace uso de supositorios preparados con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para administración parenteral, se usan suspensiones acuosas, disoluciones salinas o disoluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

El principio activo puede formularse también en la forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o más soportes o aditivos.

Según otro objeto, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir vejiga sobreactiva u otros trastornos urinarios en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad

terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor p75. En un aspecto, el antagonista del receptor p75 se selecciona de un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (II), un compuesto de fórmula general (III), y un compuesto de la fórmula general siguiente (IV). En otro aspecto, el antagonista del receptor p75 se selecciona del grupo que consiste en compuesto n°1: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ; compuesto n°2: hidrocloreto del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-Dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etil]piperazin-1-il]nicotínico; compuesto n°3: ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(4-benzofuran-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxoetil]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]nicotínico; y compuesto n°4: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-piridin-3-il-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona; los compuestos anteriores también pueden existir en la forma de una base o de una sal de adición con un ácido.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que describa una cantidad de un compuesto, composición, medicamento o ingrediente activo eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la presente invención.

EJEMPLOS

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 es un cistometrograma (CMG) de una rata durante la fase de luz en respuesta a disolución salina infundida continuamente, en ciclo normal de micción llenado-evacuación.

La Figura 2 muestra el efecto de los compuestos en los intervalos entre contracciones (ICI) en ratas macho SHR, caracterizadas por vejiga sobreactiva (OAB).

La Figura 3 representa la actividad positiva de los compuestos según la invención en la capacidad de la vejiga de ratas macho SHR.

La Figura 4 muestra la actividad de respuesta a la dosis (3, 10, 30 mg/kg po) del compuesto 2 en intervalos entre contracciones en ratas macho SHR.

La Figura 5 representa la actividad dependiente de la dosis del compuesto n°2 en la capacidad de la vejiga en ratas macho SHR.

La Figura 6 muestra el efecto de un tratamiento de una semana con el compuesto n°2 en los intervalos entre contracciones (ICI) en ratas macho SHR.

La Figura 7 muestra el efecto de un tratamiento de una semana con el compuesto n°2 en la capacidad de la vejiga en ratas macho SHR.

Métodos generales

Preparación de los animales

Se estabularon ratas macho adultas SHR/N Ico (250g; Charles River Italia), 7 días antes de la cirugía con acceso libre a pienso estándar y agua. Los animales se usaron según el código ético internacional de sanofi y los principios internacionales que guían el cuidado y tratamiento de los animales de laboratorio, (E.E.E Directiva del Consejo 86/609, DJL358, 1 Cec. 12, 1987) en una instalación completamente acreditada AAALAC.

Se hicieron todos los esfuerzos para minimizar el potencial de dolor, estrés o distrés animal.

Se realizó una incisión en la línea media abdominal inferior con anestesia general con 2–3% isoflurano usando técnicas asépticas. Su temperatura corporal se mantuvo a 37° C usando una manta homeotérmica. Se insertó un tubo de polietileno en la curvatura superior de la vejiga y se aseguró en su lugar con una sutura en bolsa de tabaco 6–0 nilón. El extremo distal del tubo se selló, tuneló subcutáneamente y se externalizó en la nuca, fuera del alcance del animal. En el momento de la cirugía los animales tenían 16 semanas de edad.

Cistometría

Después de una semana desde la cirugía, los animales se pusieron en una Small Animal Cystometry Lab Station (MED Associates, St. Albans, Vermont) para mediciones urodinámicas. Antes iniciar el registro la vejiga se vació y el catéter se conectó mediante un tubo en T a un transductor de la presión y una bomba de microinyección. Se infundió disolución salina isotónica (0,9% NaCl a temperatura ambiente) en la vejiga a una velocidad de 10 ml por hora. Un equilibrio analítico bajo la jaula del animal con base de alambre midió la cantidad de orina evacuada durante la cistometría continua. Un único cistometrograma se define como el registro simultáneo de la presión intravesical, volumen infundido y volumen evacuado durante un único ciclo de llenado-evacuación. Al menos 4 ciclos de micción reproducibles se registran (periodo basal) después del periodo inicial de estabilización de 25 a 30 minutos, usando software MED-CMG (Catamount Research & Development Company).

Después, el vehículo o los compuestos se administraron oralmente a 2 ml/kg.

Debido al perfil cinético de los compuestos, la evaluación urodinámica se realizó 1h después del tratamiento y se registraron al menos 4 ciclos de micción reproducibles.

Los experimentos se realizaron en momentos similares del día para evitar el posible impacto de las variaciones del ritmo circadiano (Herrera et al "Diurnal variation in Urodynamics of rat." *PLoS ONE* 5(8) (2010)). Al final de los experimentos, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital.

Análisis de los datos

Los cistometrogramas se analizan usando un software específico, análisis de datos de cistometría SOF-552.

Se consideraron los puntos finales siguientes (Figura 1):

1. Intervalos entre contracciones (seg) (ICI) - Tiempo entre los eventos de micción (intervalo de micción)
2. Umbral de presión (mmHg) (TP) - Presión de la vejiga inmediatamente antes de la micción
3. Presión máxima de la vejiga (mmHg) (Max P) - Presión más alta de la vejiga asociada con evacuación
4. Presión mínima de la vejiga (mmHg) (Min P) - Presión más baja de la vejiga durante el llenado de la vejiga
5. Volumen infundido (μ l) (Inf. Vol) - Volumen de disolución salina infundido durante el ciclo de micción
6. Presión media de la vejiga (mmHg) (Aver P) - Presión media de la vejiga durante el llenado de la vejiga

Criterios de Exclusión

Las ratas se eliminaron del estudio, antes de cualquier tratamiento cuando ocurrieron eventos adversos que incluyeron: una reducción del peso corporal posterior a la cirugía, letargia superior o igual a 20%, dolor, o distrés no mitigado por el régimen aprobado de sanofi de analgésicos postoperatorios o hematuria.

Los animales con un patrón atípico de micción se excluyeron del estudio.

Expresión de los datos y análisis estadístico

Con el fin de limitar el impacto de la variabilidad inter-grupo o intra-grupo, todos los datos se expresaron como % del periodo control (100%), como media $\pm$ error estándar de la

media (SEM) y se promediaron por grupo de tratamiento. Se usó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido de ensayo de Newman-Keuls o ensayo de Dunnett. Un valor de probabilidad de $p < 0,05$ se consideró como significativo.

EJEMPLO 1: Efectos de un tratamiento agudo con antagonistas de p75 en parámetros urodinámicos en ratas SHR caracterizadas por vejiga sobreactiva espontánea (OAB).

Fármacos

Vehículo: disolución de Polisorbato 80 (PS80) al 0,5% en metilcelulosa tamponada (MC 0,6%)

Compuesto n°1 a 10 mg/kg: suspensión (0,5% PS80 más MC 0,6%)

Compuesto n°2 a 3, 10, 30 mg/kg: suspensión (0,5% PS80 más MC 0,6%)

Compuesto n°3 a 10 mg/kg: suspensión (0,5% PS80 más MC 0,6%)

Compuesto n°4 a 10 mg/kg: suspensión (0,5% PS80 más MC 0,6%)

Diseño experimental:

Con el fin de investigar el papel de los compuestos según la invención en la ruta de micción, se usan 5 grupos de 4-12 ratas:

Grupo 1, Vehículo por vía oral (po) (n=10)

Grupo 2, Compuesto n°1 a 10 mg/kg po (n=12)

Grupo 3, Compuesto n°2 a 10 mg/kg po (n=6)

Grupo 4, Compuesto n°3 a 10 mg/kg po (n=4)

Grupo 5, Compuesto n°4 a 10 mg/kg po (n=5)

Con el fin de realizar una respuesta a la dosis del Compuesto n°2 (3-10-30 mg/kg), se usan 4 grupos de 6-9 ratas:

Grupo 1, Vehículo po (n=8)

Grupo 2, Compuesto n°2 a 3 mg/kg po (n=7)

Grupo 3, Compuesto n°2 a 10 mg/kg po (n=6)

Grupo 4, Compuesto n°2 a 30 mg/kg po (n=9)

1. RESULTADOS

Con el fin de limitar el impacto de la variabilidad inter-grupo o intra-grupo que existía; los datos se han expresado como porcentaje de los valores control.

1. Los compuestos a 10 mg/kg po incrementaron los ICI (intervalos entre contracciones) y la capacidad de la vejiga (volumen infundido)

Para ICI (Figura 2)

Vehículo $111,7 \pm 10,3 \%$, compuesto n°1, $195,5 \pm 15,4 \%$, compuesto n°2, 10 mg/kg po $199,7 \pm 28,5\%$, compuesto n°3, 10 mg/kg po $167,2 \pm 20,3\%$, compuesto n°4, 10 mg/kg po $186,3 \pm 26,9\%$

Para Volumen infundido (Figura 3)

Vehículo $111,7 \pm 10,3 \%$, compuesto n°1, $194,9 \pm 15,3 \%$, compuesto n°2, 10 mg/kg po $198,9 \pm 28,3\%$, compuesto n°3, 10 mg/kg po $167,14 \pm 20\%$, compuesto n°4, 10 mg/kg po $186,2 \pm 26,9\%$

2. Los compuestos a 10 mg/kg po incrementaron los ICI (intervalos entre contracciones) y la capacidad de la vejiga (volumen infundido) de forma dependiente de la dosis

Para ICI (Figura 4)

Vehículo $114,3 \pm 12,01 \%$, compuesto n°2, 3 mg/kg po $160,9 \pm 21,8\%$, compuesto n°2, 10 mg/kg po $199,7 \pm 28,5\%$, compuesto n°2, 30 mg/kg po $210,5 \pm 24,7\%$

Para Volumen infundido (Figura 5)

Vehículo $114,3 \pm 12 \%$, compuesto n°2, 3 mg/kg po $160,8 \pm 21,7\%$, compuesto n°2, 10 mg/kg po $198,9 \pm 28,3\%$, compuesto n°2, 30 mg/kg po $209,9 \pm 24,5\%$.

2. CONCLUSIÓN

Los compuestos incrementaron los ICI y la capacidad de la vejiga en este modelo patofisiológico. Los compuestos no tuvieron efecto en los parámetros de presión de micción lo que sugiere una respuesta específica. Estos compuestos pueden ser así útiles para el tratamiento y/o prevención de la vejiga sobreactiva.

EJEMPLO 2: Efectos de un tratamiento crónico de una semana con un antagonista de p75 en parámetros urodinámicos en ratas SHR caracterizadas por vejiga sobreactiva espontánea (OAB).

Fármaco:

Compuesto n°2 a 10 mg/kg: suspensión (0,5% PS80 más MC 0,6%)

El tratamiento se inició al menos 5 días después de la cirugía y duró 7 días. El ensayo de cistometría se realizó 24 h después del final del último tratamiento.

Diseño experimental:

Se constituyeron 2 grupos de 14-15 ratas:

- Ratitas control tratadas con vehículo 7 días
- Ratitas tratadas 7 días con compuesto n°2 a 10 mg/kg/2ml po

Para evitar los numerosos problemas ligados a la pérdida de catéter intravejiga, se usó un 30% más de animales en este experimento.

1. RESULTADOS

Con el fin de limitar el impacto de la variabilidad inter-grupo o intra-grupo que existía; los datos se han expresado como porcentaje de los valores control.

Para ICI (Figura 6) Vehículo 122,5 ±10,15 %, compuesto n°2, 173,8 ± 21,1%,
Para Volumen infundido (Figura 7) Vehículo 339,90 ± 28,07 %, compuesto n°2 173,7 ± 21,1 %

2. CONCLUSIÓN

El tratamiento crónico (una semana) con un antagonista de p75, afectó el reflejo de micción en ratas SHR, caracterizadas por DO-OAB. El compuesto n°2 incrementó los ICI y la capacidad de la vejiga en este modelo patofisiológico. El compuesto no tuvo efecto en los parámetros de presión de micción lo que sugiere una respuesta específica. Este compuesto puede ser así útil para el tratamiento y/o prevención de la vejiga sobreactiva.

Composición farmacéutica según la invención

Como ejemplo representativo, una forma de dosificación unitaria de un compuesto de la invención en la forma de un comprimido puede comprender los constituyentes siguientes:

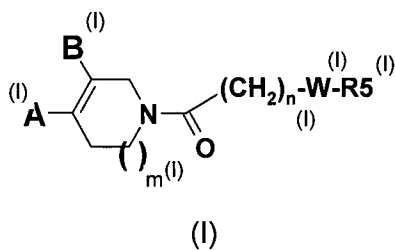
Antagonista del receptor p75	5,0 mg
Lactosa	122,0 mg
Celulosa microcristalina	36,0 mg
Carboximetilalmidón de sodio	7,0 mg
Polividona	9 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor p75 para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

2. Un antagonista del receptor p75 según la reivindicación 1 seleccionado de:

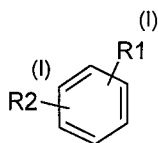
a) Compuesto de fórmula general (I):



en el que:

- $m^{(I)}$ representa 0 ó 1;

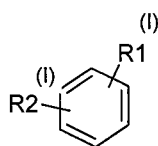
- $A^{(I)}$ representa:



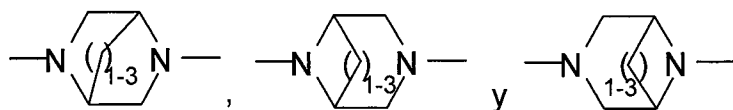
y $B^{(I)}$ representa un átomo de hidrógeno

o

$A^{(I)}$ representa un átomo de hidrógeno y $B^{(I)}$ representa:



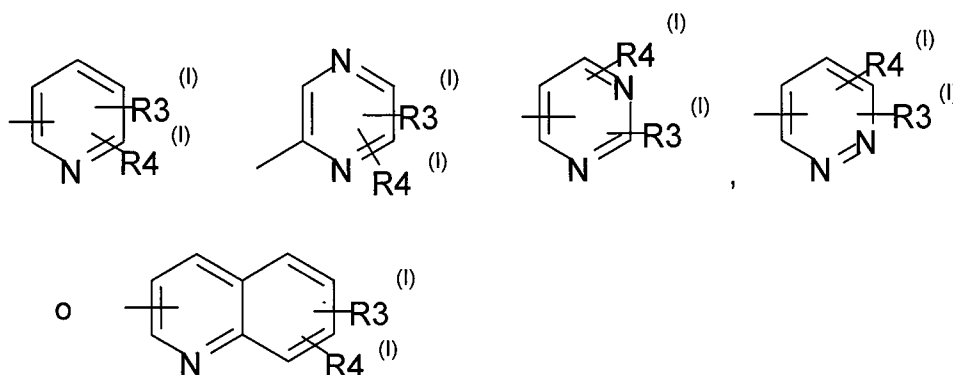
- $W^{(I)}$ - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- $n^{(I)}$ representa 1 ó 2;

- R^(I) representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un radical trifluorometoxi;
- R^(II) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometoxi, un grupo COOR^(I) o un grupo CONH₂;
- R^(III) representa un grupo de fórmula:

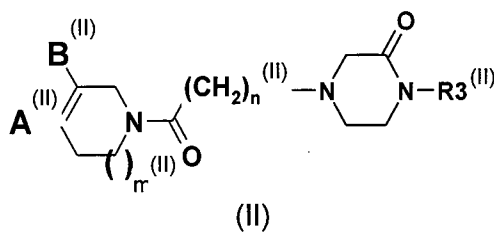


en el que R^(II) y R^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo o trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONH₂, CONR^(I) R^(II) o NHCOR^(I);

- R^(I), R^(II) y R^(III) representan independientemente uno de otro un grupo alquilo(C₁-C₆);

en la forma de bases o de sales de adición con ácidos;

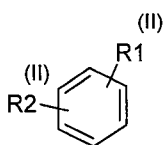
b) Compuesto de fórmula general (II):



en el que:

- m^(II) es 0 ó 1;

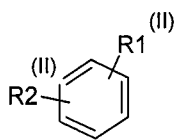
- A^(II) es:



y B^(II) es un átomo de hidrógeno

o

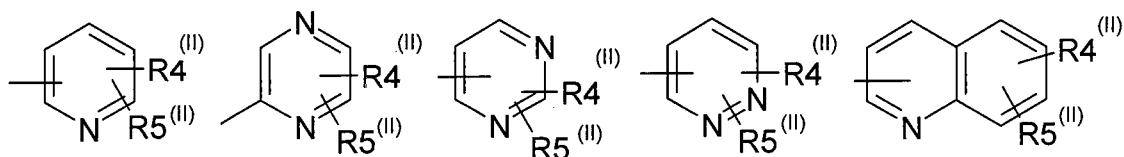
A^(II) es un átomo de hidrógeno y B^(II) es:



- $R1^{(II)}$ y $R2^{(II)}$, que pueden ser idénticos o diferentes, son independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_2) o alcoxi(C_1-C_4) o un grupo trifluorometoxi;

- $n^{(II)}$ es 1 ó 2;

- $R3^{(II)}$ es un grupo de fórmula:

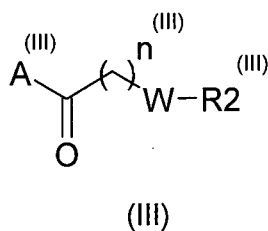


en el que $R4^{(II)}$ y $R5^{(II)}$, que pueden ser idénticos o diferentes, están localizados en cualquiera de las posiciones disponibles y son independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_2) o alcoxi(C_1-C_4), un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, o un grupo $COOH$, COO alquilo, $CONH_2$, $CONR6^{(III)}$, $R7^{(III)}$ o $NHCOR^{(III)}$;

- $R^{(II)}$, $R6^{(II)}$ y $R7^{(II)}$ son un grupo alquilo C_1-C_6 ;

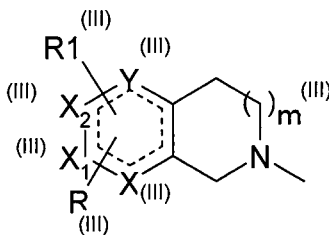
en la forma de bases o de sales de adición con ácidos;

c) Compuesto de fórmula general (III):



en el que:

- $A^{(III)}$ representa un grupo:



- $n^{(III)}$ representa 1 ó 2;

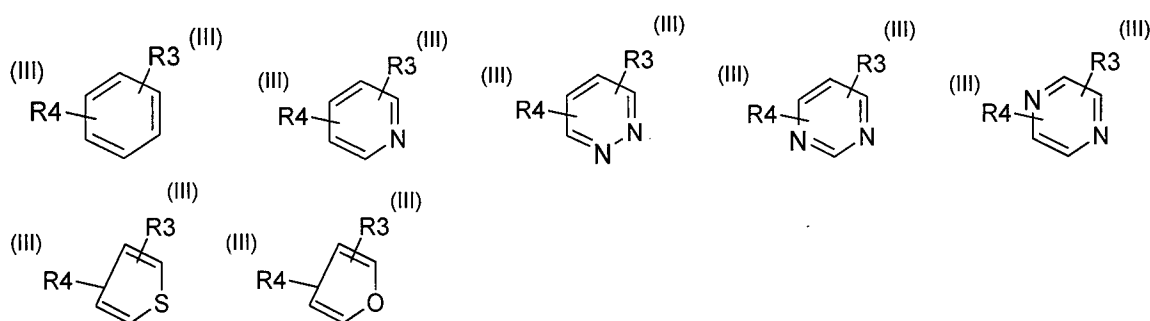
- $m^{(III)}$ representa 0 ó 1;

- $Y^{(III)}$ representa un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno o un enlace sencillo o doble;

- $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ y $X_2^{(III)}$ representan un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno, entendiéndose que al menos uno de $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ y $X_2^{(III)}$ es distinto de un átomo de carbono;

- $R^{(III)}$ y $R_1^{(III)}$, localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alcoxi(C_1-C_4), un radical perfluoroalquilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), $CONR_5^{(III)}$ $R_6^{(III)}$ o $NHCOR_5^{(III)}$;

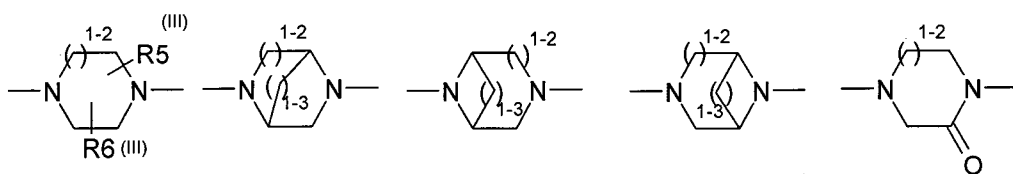
o $R_1^{(III)}$ representa un grupo elegido de:



permaneciendo invariable la definición de $R^{(III)}$;

- $R_3^{(III)}$ y $R_4^{(III)}$, localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alcoxi(C_1-C_4), un radical perfluoroalquilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), $CONR_5^{(III)}$ $R_6^{(III)}$ o $NHCOR_5^{(III)}$;

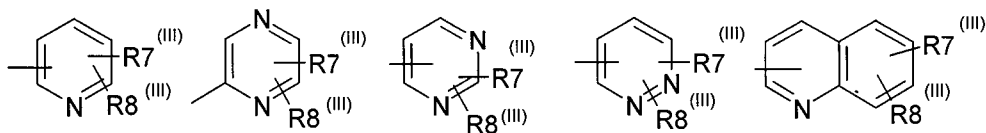
- $W^{(III)}$ - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



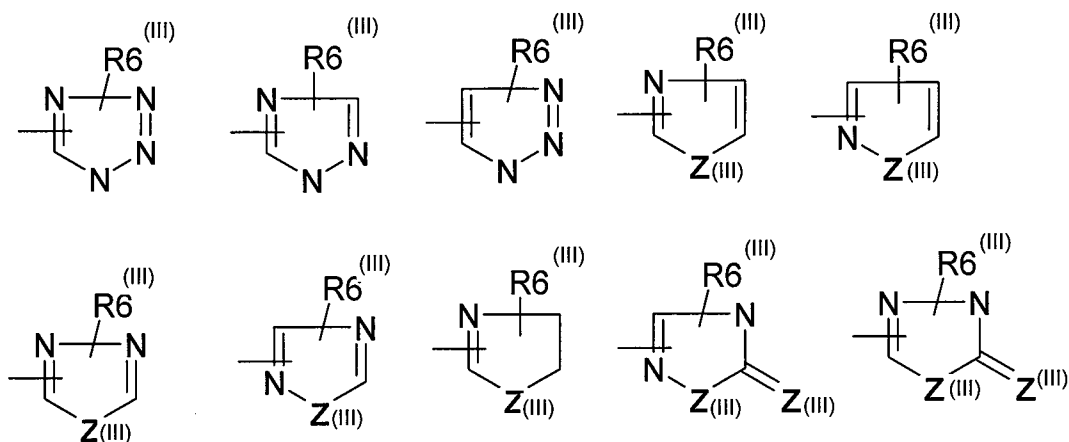
- 1-2 representa 1 ó 2;

- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- $R_2^{(III)}$ representa un grupo de fórmula:

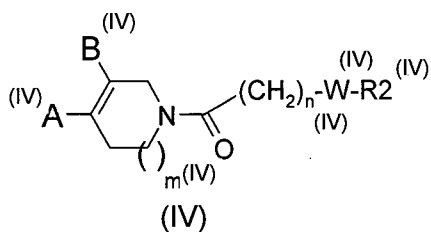


- $R7^{(III)}$ y $R8^{(III)}$, localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alcoxi(C_1-C_4), un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), COO cicloalquilo(C_1-C_4), SO -alquilo(C_1-C_4), SO_2 alquilo(C_1-C_4), $CONH_2$, $CONR5^{(III)}$ $R6^{(III)}$ o $NHCOR5^{(III)}$; o uno de $R7^{(III)}$ y $R8^{(III)}$ representa un heterociclo elegido de:



- $Z^{(III)}$ representa un átomo de oxígeno o azufre;
- $R5^{(III)}$ y $R6^{(III)}$ representan un hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);
- en la forma de bases o de sales de adición con ácidos

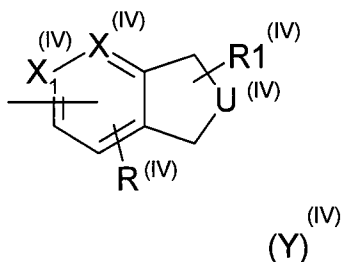
d) Compuesto de fórmula general (IV):



en el que:

- $n^{(IV)}$ representa 1 ó 2;
- $m^{(IV)}$ representa 0 ó 1;
- $A^{(IV)}$ representa un grupo heterocíclico fusionado de fórmula $(Y^{(IV)})$

27

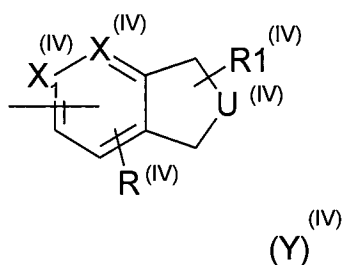


y B^(IV) representa un átomo de hidrógeno;

o

A^(IV) representa un átomo de hidrógeno; y

B^(IV) representa un grupo heterocíclico fusionado de fórmula (Y^(IV))



El heterociclo fusionado de fórmula Y^(IV) puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono disponibles, y en el que:

- U^(IV) completa:

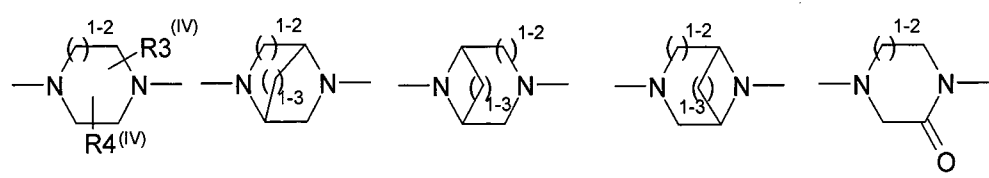
- bien un núcleo aromático o saturado de 6 átomos, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, estando sustituido posiblemente el núcleo con uno o dos átomos de halógeno, uno o dos grupos alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), o uno o dos radicales perfluoroalquilo;

- o un núcleo aromático o saturado de 5 átomos, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando sustituido posiblemente el núcleo con uno o dos grupos alquilo(C₁-C₄);

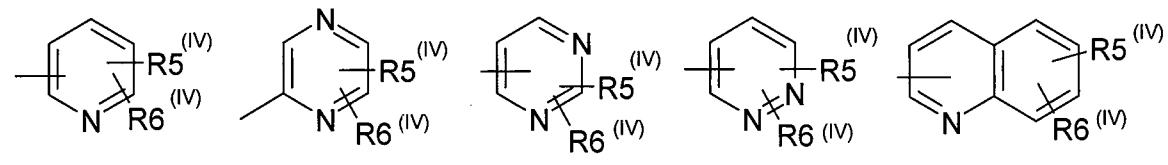
- X^(IV) y X₁^(IV) representan independientemente uno de otro CH o N;

- R^(IV) y R₁^(IV) localizados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), un radical perfluoroalquilo o trifluorometoxi, un ciano o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONR₃^(IV)R₄^(IV) o NHCOR₃^(IV);

- W^(IV) - es un heterociclo nitrogenado elegido de:

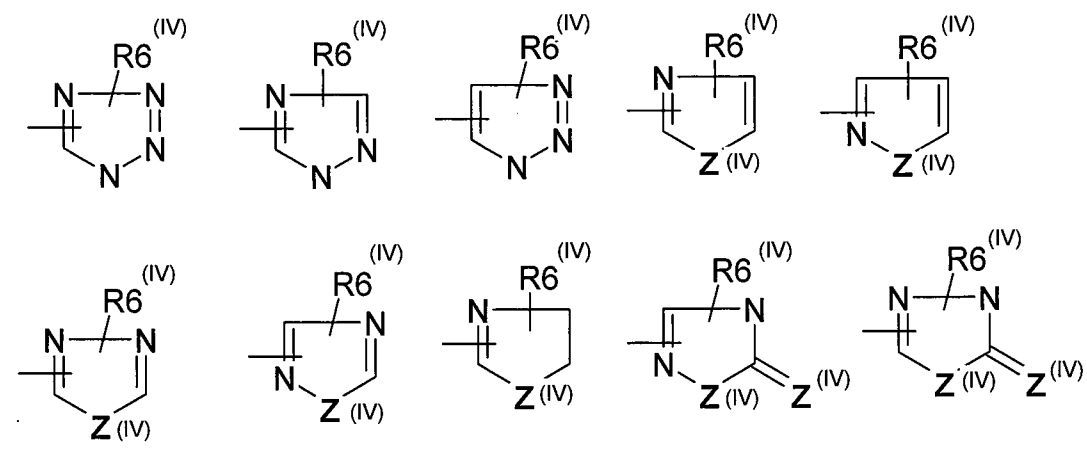


- 1-2 representa 1 ó 2;
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;
- R2^(IV) representa un grupo de fórmula:



- en el que R5^(IV) y R6^(IV), localizados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo o trifluorometoxi, un ciano o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), COOcicloalquilo(C₁-C₄), SOalquilo(C₁-C₄), SO₂alquilo(C₁-C₄), CONR3^(IV)R4^(IV), NR3^(IV)R4^(IV) o NHCOR3^(IV);

o uno de los grupos R5^(IV) y R6^(IV) también puede representar un heterociclo elegido de:



- Z^(IV) representa un átomo de oxígeno o azufre;
 - R3^(IV) y R4^(IV) representan un hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- en la forma de bases o de sales de adición con ácidos.

3. Un antagonista del receptor p75 según la reivindicación 1 ó 2 seleccionado de:

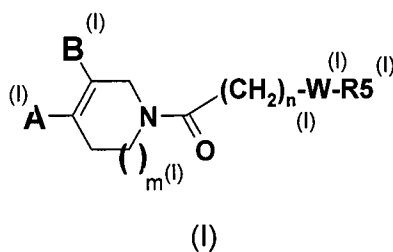
- compuesto n°1: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- compuesto n°2: hidrocloreuro del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-Dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etil]piperazin-1-il}nicotínico;
- compuesto n°3: ácido 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-benzofuran-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxoetil]-3,5-dimetilpiperazin-1-il}nicotínico;
- compuesto n°4: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-piridin-3-il-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;

en la forma de una base o de una sal de adición con un ácido.

4. Uso de un antagonista del receptor p75 en la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

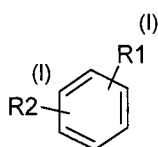
5. Uso según la reivindicación 4, en el que dicho antagonista del receptor p75 se selecciona de:

a) Compuesto de fórmula general (I):



en el que:

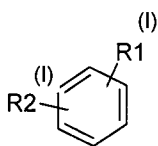
- $m^{(I)}$ representa 0 ó 1;
- $A^{(I)}$ representa:



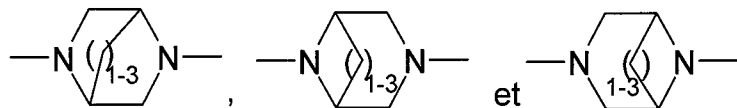
y $B^{(I)}$ representa un átomo de hidrógeno

o

$A^{(I)}$ representa un átomo de hidrógeno y $B^{(I)}$ representa:



- W^(I) - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



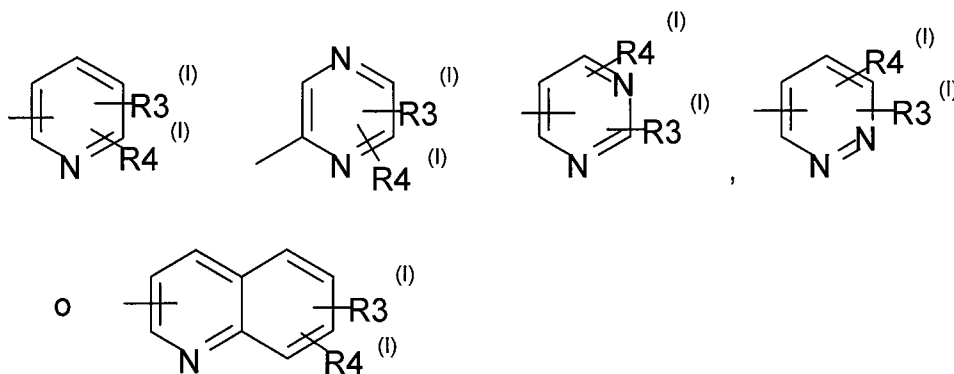
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- n^(I) representa 1 ó 2;

- R1^(I) representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un radical trifluorometoxi;

- R2^(I) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometoxi, un grupo COOR^(I) o un grupo CONH₂;

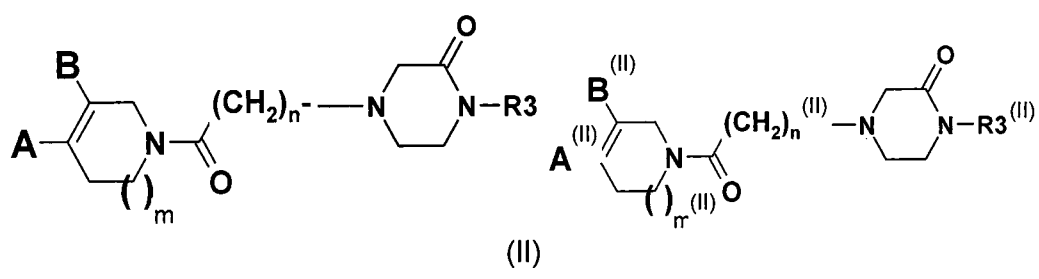
- R5^(I) representa un grupo de fórmula:



en el que R3^(I) y R4^(I), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo o trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONH₂, CONR6^(I) R7^(I) o NHCOR^(I);

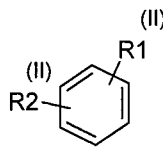
- R^(I), R6^(I) y R7^(I) representan independientemente uno de otro un grupo alquilo(C₁-C₆);
- en la forma de bases o de sales de adición con ácidos

b) Compuesto de fórmula general (II):



en el que:

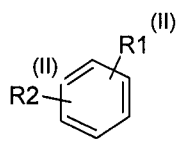
- $m^{(II)}$ es 0 ó 1;
- $A^{(II)}$ es:



y $B^{(II)}$ es un átomo de hidrógeno

o

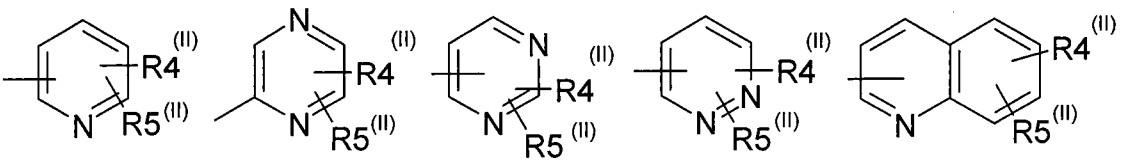
$A^{(II)}$ es un átomo de hidrógeno y $B^{(II)}$ es:



- $R1^{(II)}$ y $R2^{(II)}$, que pueden ser idénticos o diferentes, son independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_2) o alcoxi(C_1-C_4) o un grupo trifluorometoxi;

- $n^{(II)}$ es 1 ó 2;

- $R3^{(II)}$ es un grupo de fórmula:

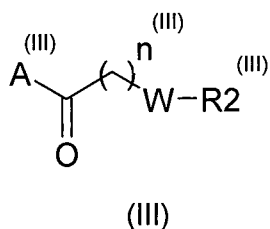


en el que $R4^{(II)}$ y $R5^{(II)}$, que pueden ser idénticos o diferentes, están localizados en cualquiera de las posiciones disponibles y son independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo(C_1-C_4), fluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_2) o alcoxi(C_1-C_4), un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, o un grupo $COOH$, COO alquilo(C_1-C_4), $CONH_2$, $CONR6^{(III)}$ $R7^{(III)}$ o $NHCOR^{(III)}$;

- $R^{(II)}$, $R6^{(II)}$ y $R7^{(II)}$ son independientemente uno de otro un grupo alquilo(C_1-C_6);

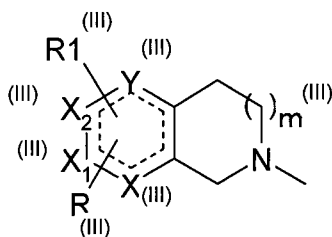
en la forma de bases o de sales de adición con ácidos;

c) Compuesto de fórmula general (III):



en el que:

- $A^{(III)}$ representa un grupo:



- $n^{(III)}$ representa 1 ó 2;

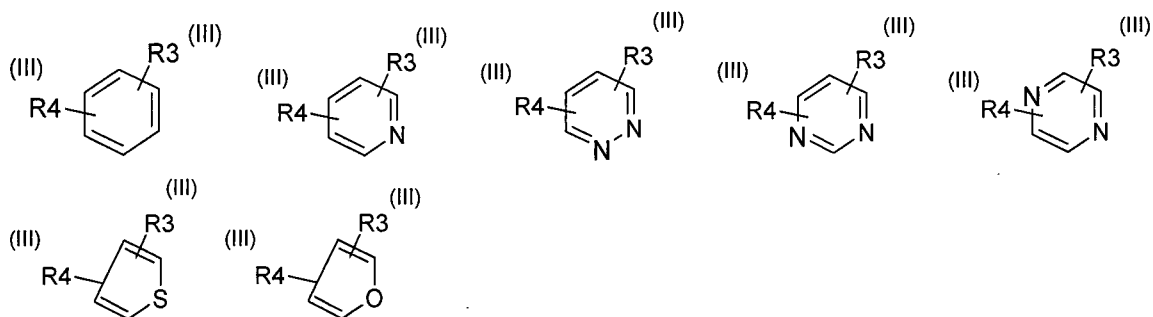
- $m^{(III)}$ representa 0 ó 1;

- Y^(III) representa un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno o un enlace sencillo o doble;

- $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ y $X_2^{(III)}$ representan un átomo de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno, entendiéndose que al menos uno de $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ y $X_2^{(III)}$ es distinto de un átomo de carbono;

- R^(III) y R1^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical perfluoroalquilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONR5^(III) R6^(III) o NHCOR5^(III);

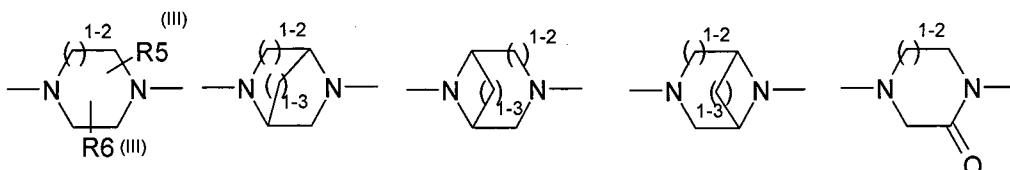
o R1^(III) representa un grupo elegido de:



permaneciendo invariable la definición de $R^{(III)}$;

- R3^(III) y R4^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical perfluoroalquilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONR5^(III) R6^(III) o NHCOR5^(III);

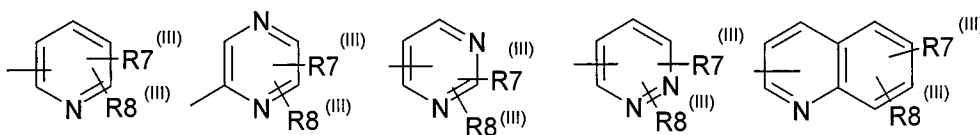
- W^(III) - es un heterociclo nitrogenado elegido de:



- 1-2 representa 1 ó 2;

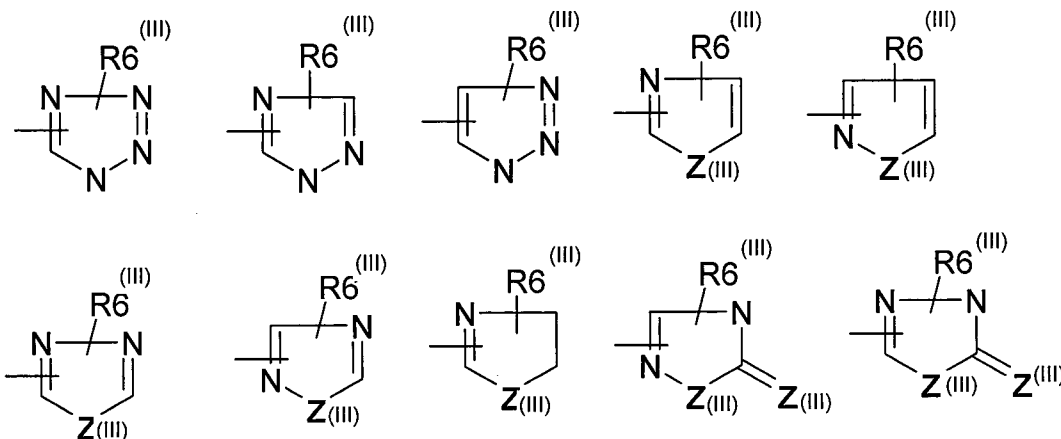
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- R2^(III) representa un grupo de fórmula:



- R7^(III) y R8^(III), localizados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un ciano, o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), COOcicloalquilo(C₁-C₄), SO-alquilo(C₁-C₄), SO₂alquilo(C₁-C₄), CONH₂, CONR5^(III) R6^(III) o NHCOR5^(III);

o uno de R7^(III) y R8^(III) representa un heterociclo elegido de:

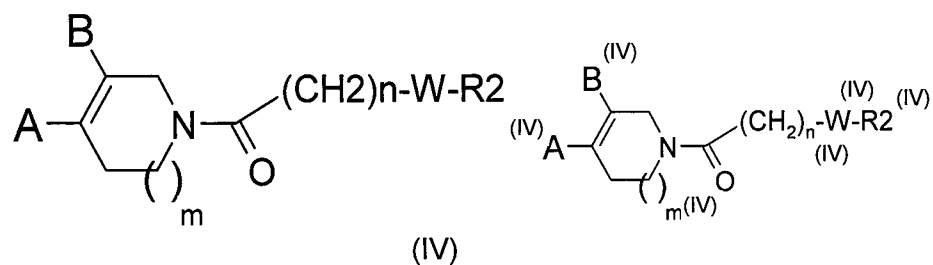


- Z^(III) representa un átomo de oxígeno o azufre;

- R5^(III) y R6^(III) representan un hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

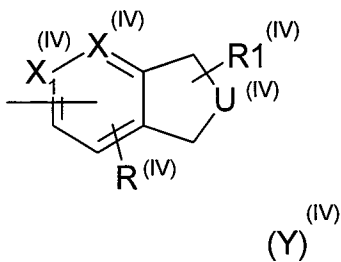
- en la forma de bases o de sales de adición con ácidos

d) Compuesto de fórmula general (IV):



en el que:

- $n^{(IV)}$ representa 1 ó 2;
- $m^{(IV)}$ representa 0 ó 1;
- $A^{(IV)}$ representa un grupo heterocíclico fusionado de fórmula $(Y^{(IV)})$

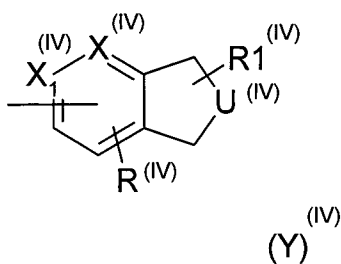


y $B^{(IV)}$ representa un átomo de hidrógeno;

o

$A^{(IV)}$ representa un átomo de hidrógeno; y

$B^{(IV)}$ representa un grupo heterocíclico fusionado de fórmula $(Y^{(IV)})$



El heterociclo fusionado de fórmula $Y^{(IV)}$ puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono disponibles, y en el que:

- $U^{(IV)}$ completa:

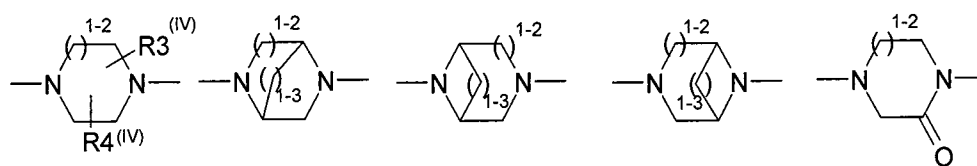
- bien un núcleo aromático o saturado de 6 átomos, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, estando sustituido posiblemente el núcleo con uno o dos átomos de halógeno, uno o dos grupos alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄), o uno o dos radicales perfluoroalquilo;

- o un núcleo aromático o saturado de 5 átomos, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando sustituido posiblemente el núcleo con uno o dos grupos alquilo(C₁-C₄);

- X^(IV) y X1^(IV) representan independientemente uno de otro CH o N;

- R^(IV) y R1^(IV) localizados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), un radical perfluoroalquilo o trifluorometoxi, un ciano o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), CONR3^(IV)R4^(IV) o NHCOR3^(IV); grupo;

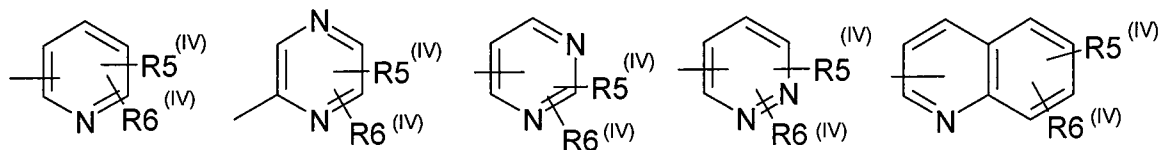
- -W^(IV)- es un heterociclo nitrogenado elegido de:



- 1-2 representa 1 ó 2;

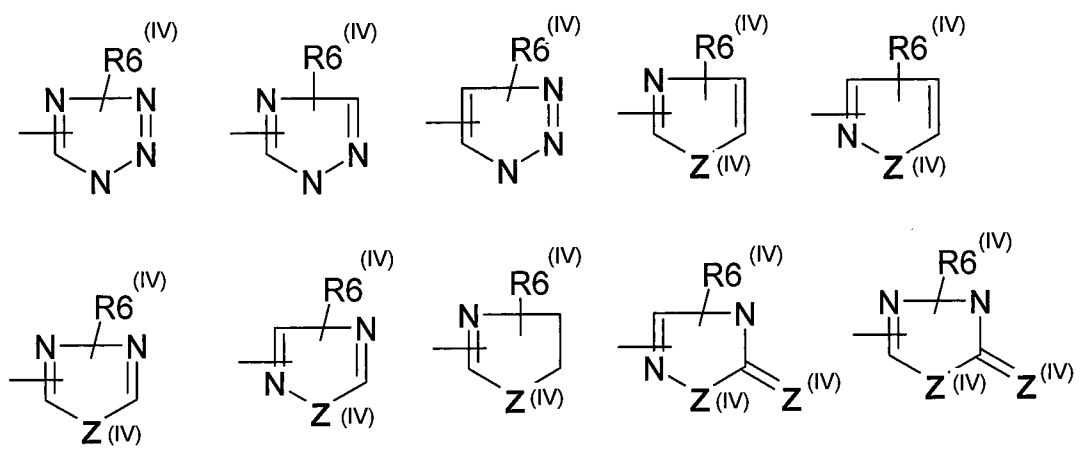
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- R2^(IV) representa un grupo de fórmula:



- en el que R5^(IV) y R6^(IV), localizados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o grupo alcoxi(C₁-C₄), un radical trifluorometilo o trifluorometoxi, un ciano o un grupo COOH, COOalquilo(C₁-C₄), COOcicloalquilo(C₁-C₄), SO-alquilo(C₁-C₄), SO₂alquilo(C₁-C₄), CONR3^(IV)R4^(IV), NR3^(IV)R4^(IV) o NHCOR3^(IV);

o uno de los grupos R5^(IV) y R6^(IV) también puede representar un heterociclo elegido de:



- Z^(IV) representa un átomo de oxígeno o azufre;
- R3^(IV) y R4^(IV) representan un hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
en la forma de bases o de sales de adición con ácidos.

6. Uso según la reivindicación 4 ó 5, en el que dicho antagonista del receptor p75 se selecciona de:

- compuesto n°1: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- compuesto n°2: hidrocloreuro del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-Dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etil]piperazin-1-il}nicotínico;
- compuesto n°3: ácido 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-benzofuran-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxoetil]-3,5-dimetilpiperazin-1-il}nicotínico;
- compuesto n°4: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-piridin-3-il-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;
en la forma de una base o de una sal de adición con un ácido.

RESUMEN

La presente invención provee el uso de un antagonista del receptor P75 o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.

FIG 1

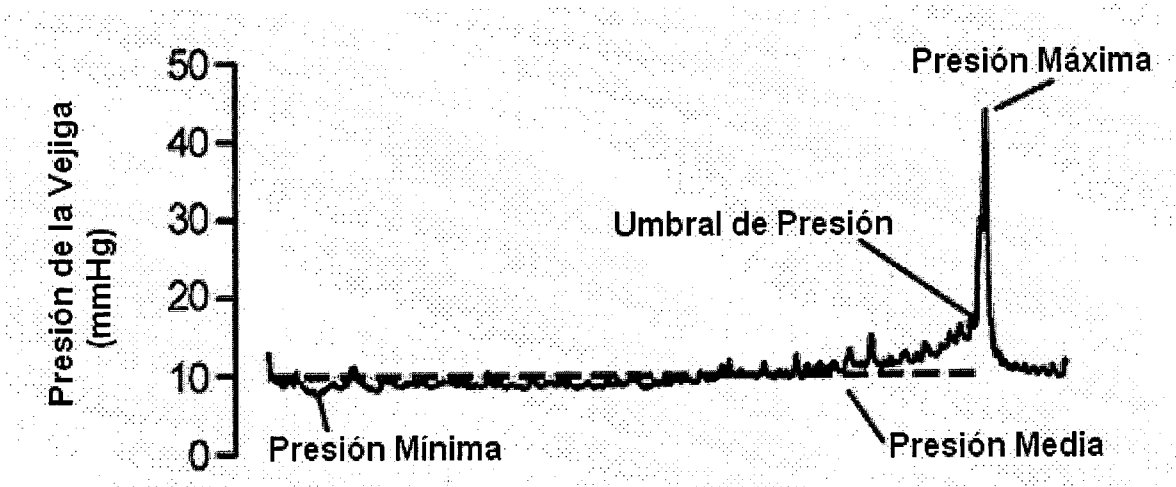
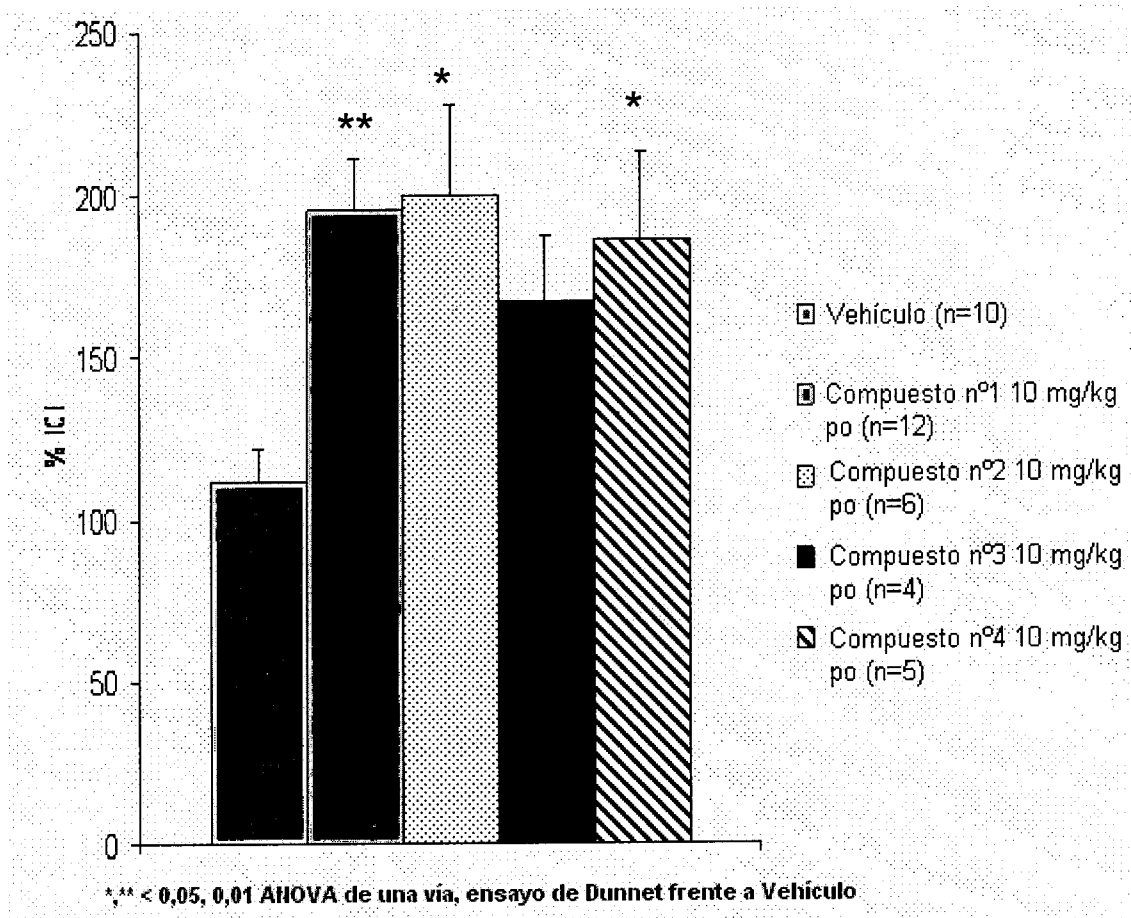


FIG 2



87
44

FIG 3

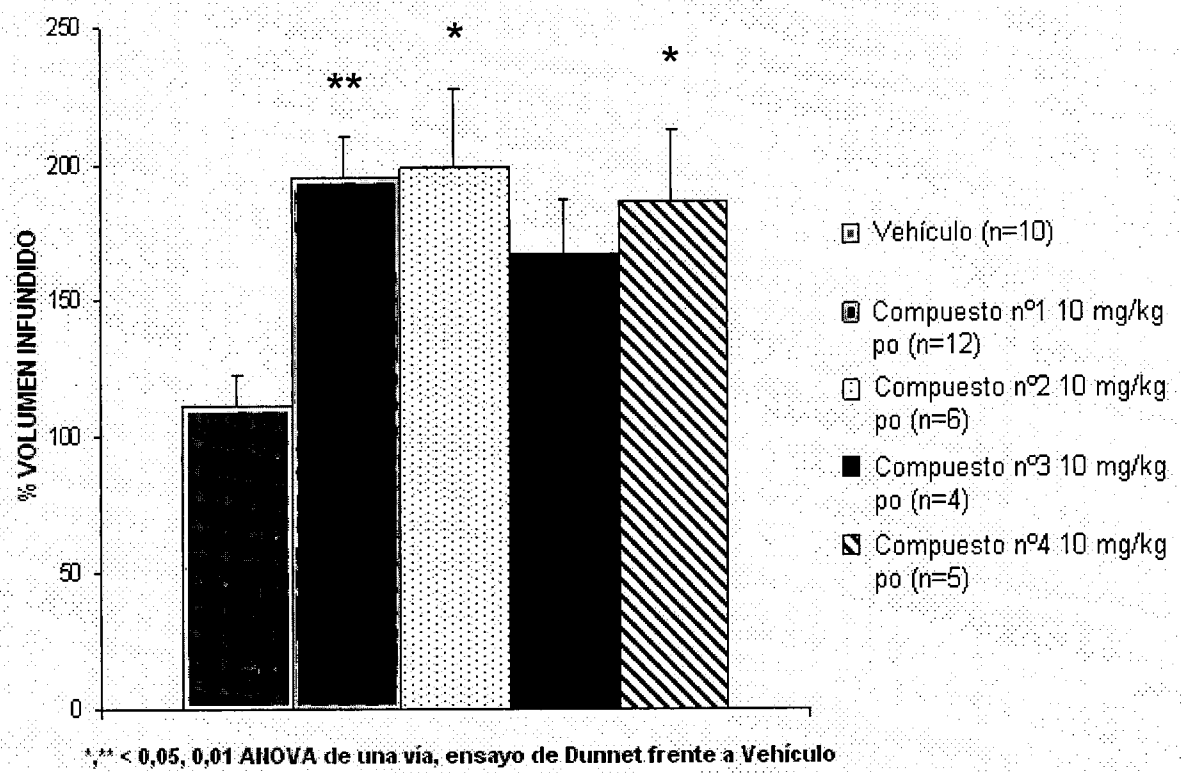


FIG 4

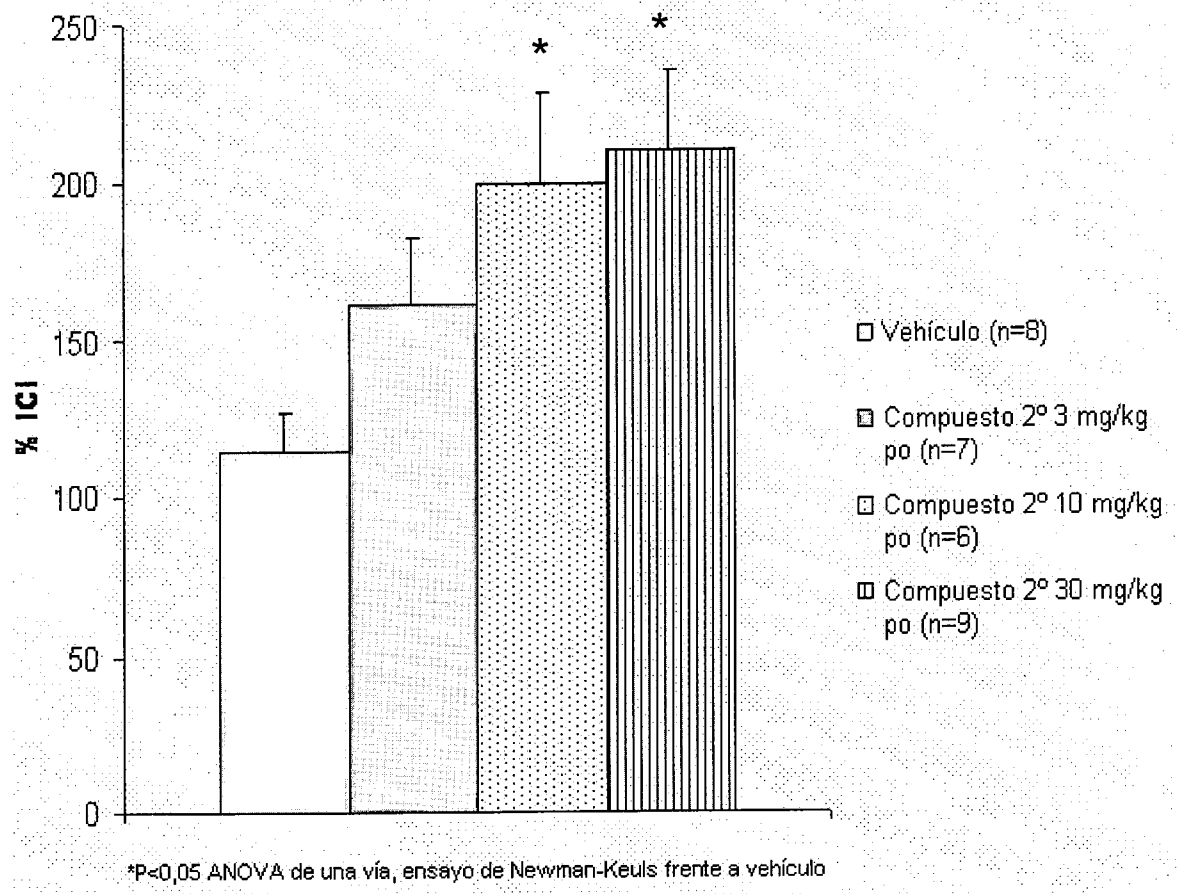


FIG 5

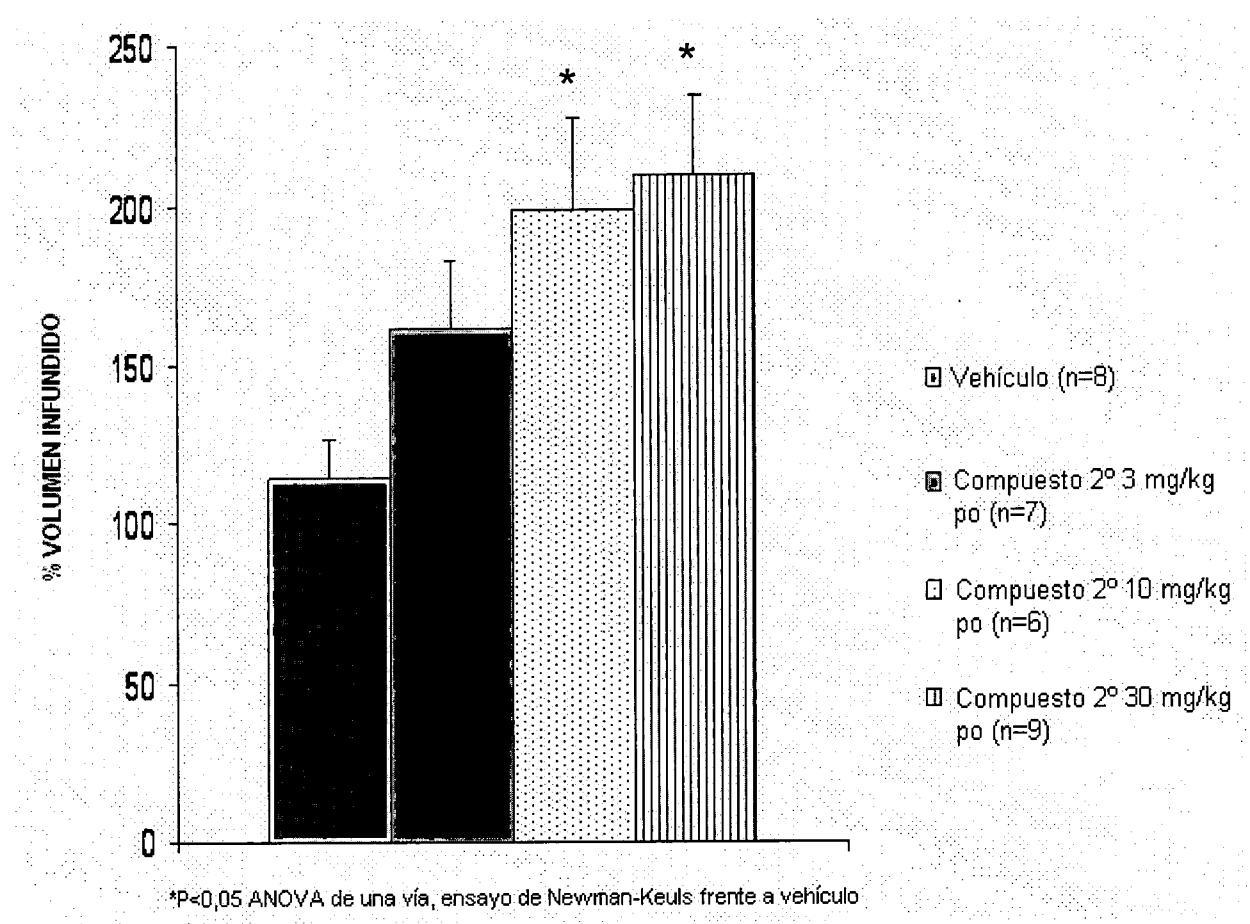
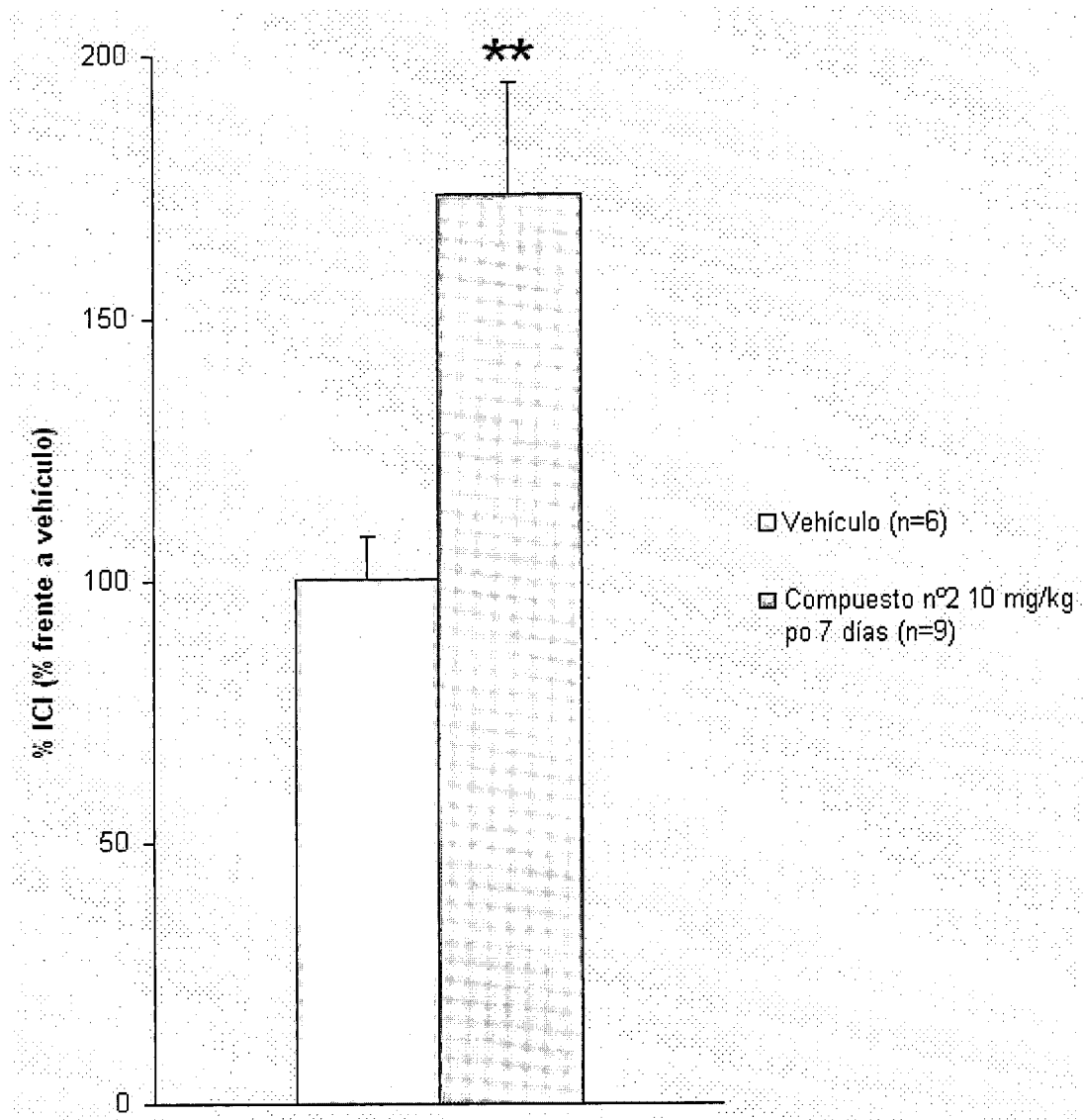
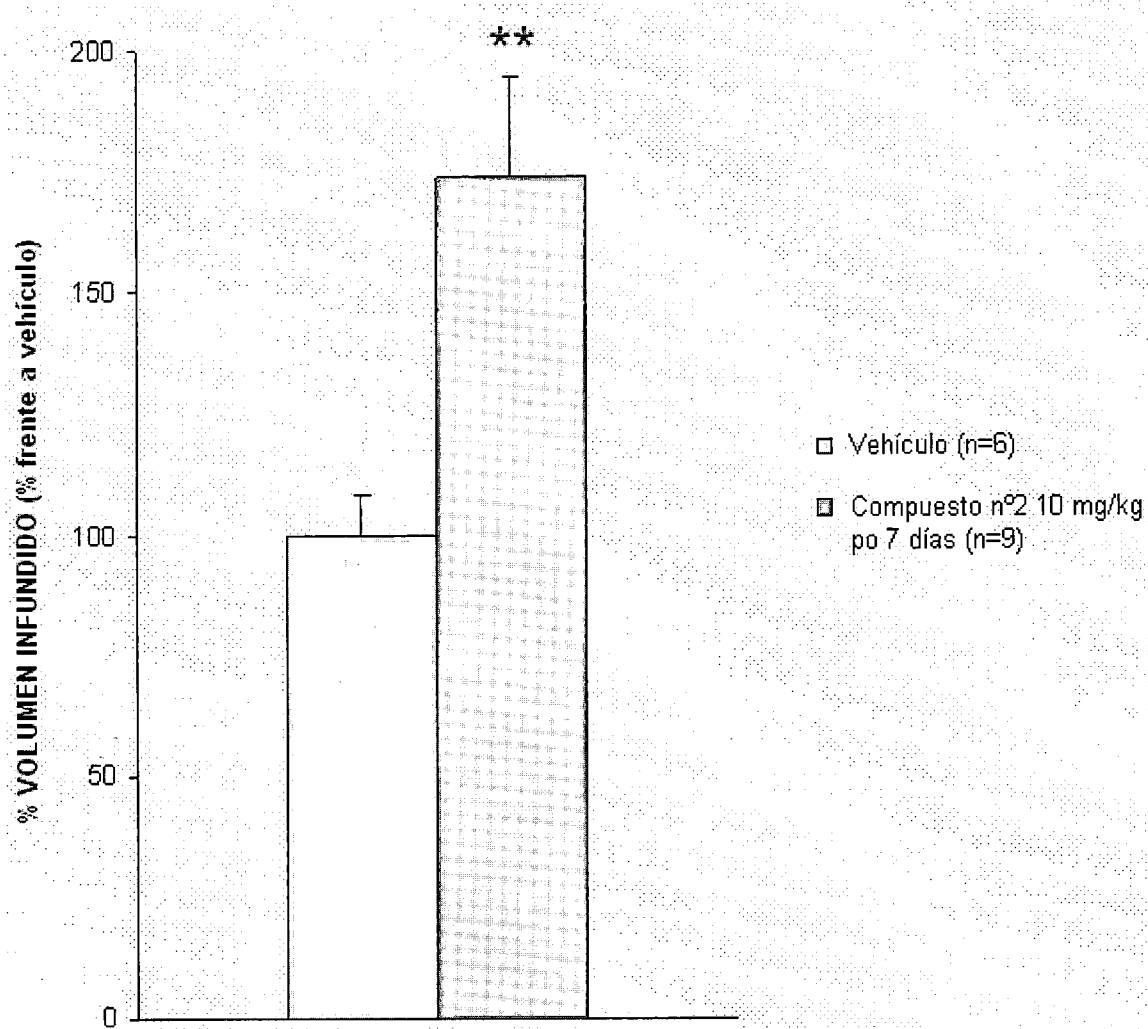


FIG 6



** p<0,01, ANOVA de una vía, ensayo de Newman-Keuls

FIG 7



** p<0,01, ANOVA de una vía, ensayo de Newman-Keuls

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of-Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

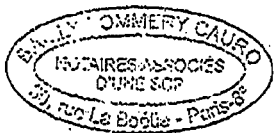
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes; en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con patentes, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates; in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012



Firma

en/in Paris
por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

Josiane Merlier

Je soussigné Me Antoine BALLY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

Y D: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILLY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24506

9. Sceau : Jean MARIEN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por SANOFI, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1.- República Francesa
El presente documento público
- 2.- ha sido firmado por el Señor BAILLY
- 3.- obrando en calidad de Notario
- 4.- con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- 5.- En París
 - 6.- El 12 de Abril 2012.
-

- 5
7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
 8. - Bajo el número 24506
 9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
 10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066541

Bogotá D.C., Junio 24 de 2014 - 16:26:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039270	24/06/2014	10.660.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139616- 00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:46:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

COLO: 00751-841-080-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 24 de 2014 - 16:26:33

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/497	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11306709.4	(32) Fecha 2011/12/20	(33) País EP
		(72) Inventor(es) ROBERTA AVALLONE Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/07/20		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/06/27
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/12/20		N° publicación: WO 2013/092918 A1
	No. de solicitud PCT/EP2012/076494		
(54) Titulo: NUEVO USO TERAPÉUTICO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P75			

Resumen:

La presente invención provee el uso de un antagonista del receptor P75 o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento y/o prevención de vejiga sobreactiva.



No. 14-139616-00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:46:05

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 53

54

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐