

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 651**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06847186 .1**
96 Fecha de presentación: **20.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1965800**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA USAR EN EL TRATAMIENTO DE LAS INCONTINENCIAS.**

30 Prioridad:
22.12.2005 FR 0513163

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2012

73 Titular/es:
**UROSPHERE SAS
PROLOGUE BIOTECH RUE PIERRE ET MARIE
CURIE BP 28262
31682 LABEGE CEDEX, FR**

72 Inventor/es:
**LLUEL, Philippe y
PALEA, Stefano**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 376 651 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

Derivados de piperidina para usar en el tratamiento de las incontinencias.

- 5 La presente invención pertenece a los sectores de la química farmacéutica y a los tratamientos farmacológicos. Se refiere más particularmente a composiciones y métodos para el tratamiento de las incontinencias, los trastornos miccionales asociados a disfunciones del aparato urinario inferior y/o de los trastornos de los esfínteres uretrovesicales y anales. La invención se puede utilizar especialmente para el tratamiento de la polaquiuria, la impetuosidad o la urgencia urinaria, la nicturia o la enuresis, la urgencia fecal y la filtración fecal, y es aplicable a todos los mamíferos, particularmente al ser humano, a título preventivo o curativo.
- 10 El aparato urinario inferior dedicado al almacenamiento de la orina (continencia) y a su eliminación (micción) se compone de los uréteres, la vejiga, los esfínteres urinarios y la uretra. En el caso del hombre, la próstata está asociada a él por el hecho de las frecuentes repercusiones miccionales que pueden tener las infecciones, las inflamaciones o las hiperplasias prostáticas.
- 15 La incontinencia urinaria se define por una pérdida involuntaria de orina y resulta de una deficiencia del control de la vejiga y/o de los músculos de los esfínteres urinarios. Aparte de la micción, en la que se relajan voluntariamente, los esfínteres urinarios se contraen suficientemente para contener la presión ejercida por el músculo vesical. La incontinencia urinaria tiene lugar cuando la presión vesical es demasiado fuerte o cuando la contracción de los esfínteres urinarios es demasiado débil para contener una presión intravesical normal.
- 20 La incontinencia urinaria existe bajo diferentes formas: la incontinencia de esfuerzo, la incontinencia de urgencia, la incontinencia mixta, la incontinencia por rebosamiento y la incontinencia funcional.
- 25 La incontinencia urinaria de esfuerzo se manifiesta por una pérdida de orina cuando se ejerce una presión a nivel del abdomen (ejercicio físico, acceso de tos o estallido de risa). Esta forma de incontinencia, ligada a una disfunción de los esfínteres urinarios y de la uretra, se encuentra principalmente en la mujer.
- 30 La incontinencia urinaria de urgencia se manifiesta por una incapacidad de contener un fuerte deseo de orinar y resulta de una disminución de la capacidad de llenado de la vejiga (falta de complacencia) o de una contracción anormal del detrusor durante la fase de llenado de la vejiga. Afecta esencialmente a las personas de edad. Según la causa neurológica o no de la disfunción del músculo vesical, se distinguen dos patologías: la hiperreflexia del detrusor y la inestabilidad del detrusor. La hiperreflexia del detrusor se manifiesta durante las afecciones neurológicas, en particular la esclerosis en placas, las lesiones de la médula espinal, las neuropatías periféricas o los tumores cerebrales. Por el contrario, la inestabilidad del detrusor puede tener diversas causas, infecciosas, inflamatorias u hormonales y puede estar inducido igualmente por una hipertrofia prostática. El 75% de los casos de hipertrofia benigna de la próstata van acompañados, efectivamente, por una hiperactividad vesical (Scrip Reports, Sept. 2000).
- 35 En las incontinencias urinarias mixtas están asociadas las sintomatologías de las incontinencias de esfuerzo y de urgencia.
- 40 La incontinencia urinaria por rebosamiento tiene lugar por una vejiga demasiado llena seguido por una retención de orina. Esta forma de incontinencia se puede dar cuando el vaciado de la vejiga está impedido por una obstrucción, como en la hipertrofia prostática, o cuando este vaciado es incompleto por falta de contractibilidad del músculo vesical. Esta forma de incontinencia se encuentra en particular en las personas diabéticas en razón de las neuropatías periféricas que ellas desarrollan (Scrip Reports, Sept. 2000).
- 45 La incontinencia urinaria funcional corresponde a una incapacidad para retener su orina por una causa independiente de cualquier perturbación neuro-urológica o de cualquier disfunción del tracto urinario inferior. El 75% de los pacientes que padecen afecciones neurológicas graves tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, o las secuelas de accidentes vasculares cerebrales están afectados por una incontinencia urinaria (Scrip Reports, Sept. 2000).
- 50 La incontinencia urinaria y los trastornos miccionales afectan a varios cientos de millones de personas en el mundo (Scrip Reports, Sept. 2000). Si bien no amenazan el pronóstico vital, estos desórdenes alteran considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Pueden llegar a ser un verdadero obstáculo en el marco de la vida socioprofesional y tener importantes repercusiones fisiológicas y psicológicas.
- 55 Además de las incontinencias urinarias, otras perturbaciones o desórdenes miccionales se asocian a disfunciones de los componentes del aparato urinario inferior, tales como la polaquiuria (frecuente deseo de orinar con una micción muy poco abundante), la impetuosidad o la urgencia urinaria (necesidad urgente de orinar), la nicturia (necesidad frecuente de orinar durante la noche) o la enuresis (micción involuntaria o incapacidad de retener sus orines). Estos desórdenes miccionales se manifiestan en numerosas patologías, especial y no exclusivamente en la inestabilidad vesical, la hiperactividad vesical, la cistitis, la cistitis intersticial y las enfermedades prostáticas (hipertrofia benigna de la próstata), hiperplasia prostática, prostatitis y prostadina). Se encuentran igualmente en los pacientes que padecen diabetes, traumatismos de la médula espinal o afecciones cerebrales (enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, tumores o accidentes vasculares) y pueden tener incluso un origen yatrogénico (Scrip Reports, Sept. 2000).

5 Los tratamientos disponibles hoy en día son poco numerosos. Aparte de los anticolinérgicos prescritos en la incontinencia de urgencia, los α -bloqueantes utilizados para los trastornos urinarios de pacientes afectados de hipertrofia benigna de la próstata, y de un inhibidor mixto de la recaptación de la norepinefrina y de la serotonina, la duloxetine, recientemente registrada en Europa en la incontinencia de esfuerzo, el arsenal terapéutico se resume en una vuelta al uso de estrógenos, de antidepresivos tricíclicos y de agonistas α_1 -andrenérgicos (EP 1 199 069; Doi et coll., 1999, EJP (383), 297-303). Poco eficaces y a menudo mal tolerados, estos tratamientos conducen frecuentemente a una mala complacencia de los pacientes, incluso a interrupciones del tratamiento (Scrip Reports, Sept. 2000).

10 La incontinencia fecal (IF) se define por una incapacidad de retener las heces (sólidas o líquidas) después del aprendizaje del aseo (Cooper Z.R. et coll., 2000). La IF se distingue de la incontinencia anal (IA) por la naturaleza de las pérdidas anales. Mientras que la IF concierne únicamente a las pérdidas de heces (sólidas o líquidas), la IA se extiende a la pérdida de gases (Macmillan A.K. et coll., 2004). Se distingue "la incontinencia fecal verdadera", ligada a la pérdida de control del esfínter anal, de la incontinencia fecal funcional (IFF) correspondiente a una pérdida recurrente de heces en ausencia de alteraciones neurológicas o estructurales del control del esfínter anal (Whitehead W.E. et coll., 2006). La IFF agrupa patologías que pueden tener tanto un origen anal (hemorroides, fístula anal, prolapso de la mucosa fecal) como intestinal (abuso de laxantes, patologías inflamatorias o parasitarias del intestino). A nivel clínico, existen tres subtipos de IF: la incontinencia fecal pasiva (pérdida involuntaria y sin percepción de heces), incontinencia fecal de urgencia o la urgencia fecal (pérdida fecal a despecho de la tentativa de retener el bolo fecal) y la filtración fecal (fuga fecal, mientras que la defecación es normal) (Rao S., 2004) La IF se manifiesta después de una disfunción del esfínter anal interno o durante una obstrucción del recto por las heces (ocasionada por un "desbordamiento" de las heces líquidas alrededor del obstáculo causado por el estreñimiento) (Kamm M.A. 1998). La incontinencia fecal de urgencia puede resultar de una afección o de una disfunción del esfínter anal externo, pero puede ser igualmente la consecuencia de un aumento de la presión intestinal mientras que el esfínter está intacto (ej: diarreas de diversos orígenes, síndrome del colon irritable) (Engel A.F. et coll., 1995).

15 La incontinencia fecal es un desorden complejo y multifactorial, cuyos orígenes pueden ser muy diversos. Las afecciones del esfínter (desde la debilidad a la ruptura), las neuropatías del nervio pudendo, las alteraciones sensitivas anorectales, las alteraciones de la complacencia rectal, la defecación incompleta son también causas posibles de que sobrevenga una IF; por si mismas, estas afecciones pueden tener orígenes diferentes (anatómicos, locales, o sistémicos). Además, es frecuente que una IF tenga múltiples causas (Bharucha A.E. 2003 y Cooper Z.R. et coll., 2000).

20 Parece admitirse corrientemente, que la prevalencia de la IF sería del orden de 2% para la población general, aproximadamente de 7% para personas autónomas con más de 65 años y de 25-33% para personas de edad institucionalizadas u hospitalizadas (con, para esta población, una asociación muy frecuente a una incontinencia urinaria) (Kamm M.A., 1998).

25 Estudios recientes han mostrado una asociación frecuente entre incontinencia urinaria e incontinencia fecal. En estados Unidos, en una población mixta con más de 50 años, la prevalencia de la doble incontinencia es de 5,9% (hombres) y 9,4% (mujeres) (Roberts R.O. et coll., 1999). En Europa, se han citado prevalencias similares (8,4% y 8,7%) para las mujeres (Griffiths A.N. et coll, 2006 y Lacima G. et coll. 2002). La asociación más frecuente de incontinencia urinaria y fecal se podría explicar por las similitudes existentes en el funcionamiento del esfínter uretral y el esfínter anal (Leroi y Le Normand, 2005). En el caso animal, la evidencia de reflejos cruzados entre la vejiga, la uretra, el complejo anorectal y el suelo pélvico ha sido puesta de manifiesto igualmente para explicar, al menos en parte, la co-morbilidad de estas dos incontinencias (Kapoor et coll., 2005).

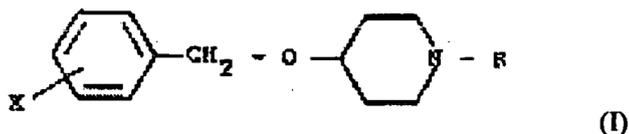
30 Aparte de los pañales de protección, las medidas dietéticas, las técnicas de reeducación (bioretroalimentación (biofeedback), reeducación pélvica), los diversos dispositivos médicos y quirúrgicos (reparación del esfínter, transposición muscular, esfínter artificial, estimulación del nervio sacro, colostomía, etc.), los tratamientos farmacológicos propuestos o estudiados en el tratamiento de la IF son hasta el momento poco numerosos. En la mayoría de los casos se trata de tratamientos no específicos destinados a actuar sobre la causa sospechada de la incontinencia, i.e. la diarrea o el estreñimiento (Rao S., 2004; Bharucha A.E., 2003).

35 Frente a un número considerable de pacientes afectados por una incontinencia urinaria, un desorden miccional, una incontinencia fecal o anal y/o trastornos de los esfínteres uretro-vesicales y anales, y a lo inadecuado de los tratamientos disponibles, existe una necesidad evidente de tratamientos eficaces desprovistos de efectos secundarios.

40 La presente invención propone ahora nuevos métodos eficaces de tratamiento de estas patologías. Se ha observado, de manera inesperada, que ciertos derivados de la piperidina, cuya preparación y actividad antidepresiva se dan a conocer en la patente nº EP77427, tienen un efecto farmacológico sobre la vejiga y el sistema músculo-esfínter uretral y anal cuyas disfunciones están implicadas en la incontinencia urinaria, fecal o anal. En particular, los ejemplos desvelados en la presente solicitud muestran que, de manera inesperada, estos compuestos,

5 administrados por vía intravenosa, aumentan la capacidad vesical y la actividad electromiográfica del esfínter anal estriado; estando especialmente reconocida esta última en la bibliografía por ser representativa de la del esfínter uretral (Thor et Muhlhauser, 1999 et Wenzel et coll., 2006). Además, estos compuestos inhiben, *in vitro*, de forma dependiente de la concentración, la respuesta contráctil de la vejiga humana estimulada eléctricamente e inhiben la potencialización por la serotonina de la respuesta neurogénica de la vejiga de rata (respuesta contráctil a la estimulación eléctrica).

Por tanto, un objeto de la invención reside en la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las incontinencias, los trastornos miccionales asociados a las disfunciones del aparato urinario inferior, y/o los trastornos de los esfínteres uretro-vesicales y anales



10 en el cual

R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo(C1-4), hidroxialquilo(C1-4), alcoxi(C1-4)carbonilo o bencilo, estando eventualmente sustituidos estos radicales por uno o varios sustituyentes seleccionado(s) de preferencia entre un átomo de halógeno y un radical alcoxi(C1-4), fenetilo o fenil-3-propilo,

15 X representa uno o varios átomos de hidrógeno o de halógeno o radicales seleccionados entre alquilo(C1-4), alcoxi(C1-4), trifluorometilo y dioximetileno, o bien X forma con el núcleo fenilo un radical naftilo, así como sus sales e hidratos aceptables a nivel farmacéutico.

En el contexto de la invención, el término incontinencia designa las incontinencias urinarias, fecales o anales.

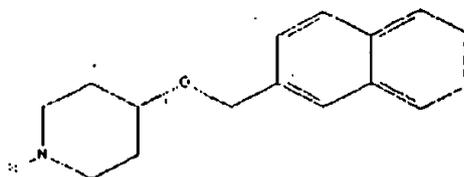
20 En el contexto de la invención, el término alquilo(C1-4) designa más preferentemente los grupos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y butilo. Entre los grupos hidroxialquilo(C1-4), se pueden citar de modo más específico los grupos metoxi y etoxi. Entre los radicales alcoxi(C1-4)carbonilo, se pueden citar especialmente C(O)OCH₃ y C(O)OCH₂CH₃.

En un modo de ejecución preferido, R y X no representan simultáneamente átomos de hidrógeno. Ejemplos de tales compuestos son especialmente los compuestos 1 a 49 descritos en la patente EP 077 427.

25 Compuestos particulares son aquellos en los cuales X representa uno o varios átomos de cloro, o forma con el núcleo fenilo un radical naftilo, o representa además tres radicales metoxi. Compuestos particularmente muy preferidos son aquellos en los cuales X forma con el núcleo fenilo un radical naftilo.

Otro grupo de compuestos preferidos es aquel en los cuales R es H.

Un ejemplo de compuesto particularmente muy preferido es la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina, de la fórmula siguiente (compuesto A):



30 Entre las sales de adición aceptables a nivel farmacéutico, se pueden citar en particular las sales de ácidos tales como especialmente el benzoato, el mandelato, el clorhidrato, el citrato y el fumarato.

35 Los compuestos tales como los mencionados anteriormente se pueden producir por diferentes técnicas de síntesis, en sí conocidas por el experto en la materia. En este contexto, los procedimientos de síntesis que se pueden emplear para las necesidades de la presente invención se describen en detalle en la patente EP 077 427.

40 En un modo particular de la invención, el compuesto de fórmula I utilizado presenta una propiedad de inhibición de la recaptación de la serotonina. De modo aún más preferente, se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina. En el sentido de la invención, por el término inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina se entiende un compuesto que, en las dosis utilizadas, no presenta efecto sustancial sobre la recaptación de la norepinefrina o de la dopamina. Ventajosamente, un inhibidor de la recaptación de la serotonina es selectivo cuando la relación de inhibición IC₅₀_{NE/HT} es superior a 30, 40, 50, 60, 70 o 80, preferentemente cuando está comprendida entre 50 y 300.

De manera particularmente ventajosa, el compuesto de fórmula I es además un agonista, parcial o no, de los receptores 5-HT_{2C} y/o un antagonista de los receptores 5-HT₃ y/o de los receptores 5-HT₄ y/o de los receptores 5-HT₇. En efecto, la presente solicitud muestra que los compuestos que presentan un perfil de inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina combinado con una actividad agonista, parcial o no, de los receptores 5-HT_{2C} y/o antagonista de los receptores 5-HT₄ y/o 5-HT₇ producen un efecto particularmente ventajoso sobre la presión uretral y sobre la respuesta contráctil de la vejiga y limitan los riesgos de vómitos por el hecho de su actividad antagonista sobre los receptores 5-HT₃. El término agonista de un receptor designa cualquier compuesto capaz de ligar este receptor e imitar la respuesta inducida por el ligando natural de este receptor. El término antagonista de un receptor designa cualquier compuesto capaz de ligar este receptor y bloquear la respuesta inducida por el ligando natural de este receptor.

Compuestos de fórmula I muy particularmente preferidos son aquellos que, en combinación con una o todas las propiedades mencionadas anteriormente, presentan una débil afinidad para los receptores dopaminérgicos D₂ (es decir inferior por al menos un factor 5, 10, 20 o 30 en relación a la afinidad para el transportador de la serotonina) y/o para los receptores adrenérgicos (es decir inferior por al menos un factor 5, 10, 20 o 30 en relación a la afinidad para el transportador de la serotonina) y/o para los receptores muscarínicos (es decir inferior por al menos un factor 5, 10, 20 o 30 en relación a la afinidad para el transportador de la serotonina). En efecto, esta selectividad permite disponer de compuestos que no inducen náuseas ni los efectos secundarios cardiovasculares (hipertensión arterial) y anticolinérgicos (xerostomía) que se encuentran frecuentemente con los tratamientos actualmente disponibles.

Así, un objeto particular de la invención reside igualmente en la utilización, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las incontinencias, los trastornos miccionales asociados a disfunciones del aparato urinario inferior, y/o de trastornos de los esfínteres uretro-vesicales y anales, de un compuesto de fórmula I inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, agonista, parcial o no, de los receptores 5-HT_{2C} y/o antagonista de los receptores 5-HT₃ y/o de los receptores 5-HT₄ y/o de los receptores 5-HT₇, y que presenta una débil afinidad para los receptores dopaminérgicos D₂, los receptores adrenérgicos y los receptores muscarínicos.

Un ejemplo específico de un compuesto de este tipo es la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina. Los solicitantes han puesto de manifiesto efectivamente que este compuesto presentaba una clara selectividad sobre la recaptación de la serotonina (5-HT) en relación a la de la norepinefrina (NE) (Ratio IC₅₀ NE/HT = 89), (Scatton, 1998) y una afinidad muy débil para los receptores adrenérgicos [α_1 (IC₅₀ = 40 μ M), α_2 (IC₅₀ = 70 μ M) y β (IC₅₀ = 100 μ M)] y para los receptores muscarínicos (IC₅₀ = 99 μ M). Por el hecho de esta selectividad, este compuesto no debería arrastrar los efectos secundarios cardiovasculares (hipertensión arterial) y anticolinérgicos (xerostomía) que se encuentran frecuentemente con los tratamientos actualmente disponibles. Además, la clara selectividad de la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina sobre la recaptación de la serotonina en relación a la de la dopamina (DA) (Ratio IC₅₀ DA/HT = 188), (Scatton, 1998), su actividad antagonista sobre el receptor 5-HT₃ y sus propiedades antieméticas en el caso animal (Angel, 1933) deberían reducir, incluso suprimir los vómitos que acompañan frecuentemente el tratamiento con duloxetina. Además, estudios de unión sobre receptores humanos clonados mostraron que la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina presentaba afinidades significativas para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{4C} y 5-HT₇ con los IC₅₀ comprendidos entre 0,25 μ M y 7,2 μ M, pero una débil afinidad para los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{5A}. Además, se ha puesto de manifiesto, por primera vez, que este compuesto era un agonista parcial para el receptor 5-HT_{2C} con un IC₅₀ de 1,5 μ M, lo que constituye una ventaja particular en el tratamiento de las patologías que implican una actividad anormal de la vejiga (Steers, 1989; Steers, 1992; Guarneri, 1996; Leysen, 1999). Además, la inesperada inhibición de la potencialización por la serotonina de la respuesta neurogénica de la vejiga aislada de rata estimulada eléctricamente, observada a 10 μ M podría poner en juego una actividad antagonista sobre los receptores 5-HT₇ (Paea, 2004), lo que presenta un interés en el tratamiento de las incontinencias urinarias de urgencia y las incontinencias urinarias mixtas por el hecho de la presencia de los receptores 5-HT₇ en la vejiga humana (D'Agostino, 2006).

Un objeto muy particular de la invención reside, por tanto, en la utilización de la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina, o una sal de ésta, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las incontinencias, los trastornos miccionales asociados a las disfunciones del aparato urinario inferior, y/o de los trastornos de los esfínteres uretro-vesicales y anales.

La invención es utilizable especialmente para el tratamiento de las incontinencias urinarias y de los trastornos miccionales asociados a disfunciones del aparato urinario inferior, y especialmente de la polaquiuria, la impetuosidad o urgencia urinaria, la nicturia o enuresis. Estos desórdenes miccionales se manifiestan en numerosas patologías, especialmente en la inestabilidad vesical, hiperactividad vesical, cistitis, cistitis intersticial y enfermedades prostáticas (hipertrofia benigna de la próstata, hiperplasia prostática, prostatitis y prostatinía). Se encuentran igualmente en pacientes que padecen diabetes, traumatismos de la médula espinal o afecciones cerebrales (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, tumores o accidentes vasculares) y pueden tener incluso un origen yatrogénico.

Igualmente, está particularmente adaptada al tratamiento de las incontinencias anales y fecales, y especialmente de las incontinencias fecales verdaderas y de las incontinencias fecales funcionales (IFF). Es útil tanto en el tratamiento de las incontinencias fecales pasivas, las incontinencias fecales de urgencia, como en la filtración fecal.

- 5 En el sentido de la invención, el término tratamiento designa tanto un tratamiento curativo como preventivo. Este término engloba toda mejora de los síntomas de la enfermedad o toda disminución de las manifestaciones de los trastornos considerados y, especialmente, una disminución de su frecuencia, de la molestia o incomodidad ocasionada, del dolor, incluso una desaparición total de los trastornos. Por otra parte, el tratamiento se puede utilizar solo o en combinación con otros principios activos, o bien de manera simultánea, o bien por separado o espaciado en el tiempo.
- 10 El método de tratamiento descrito en la presente invención comprende la administración de una dosis terapéutica eficaz para un paciente que necesita este tipo de tratamiento. El término dosis terapéutica eficaz designa una cantidad suficiente del compuesto para tratar la incontinencia o para conseguir una disminución, completa o parcial, de al menos uno de los síntomas seleccionados entre polaquiuria, impetuosidad urinaria, nicturia, enuresis, urgencia fecal o filtración, por ejemplo.
- 15 La dosis eficaz, variable, se determina por el médico encargado del paciente. Esta dosis eficaz puede necesitar un ajuste cuando el compuesto se administra en forma de sal, en particular cuando ésta tiene una masa molar importante.
- 20 La gama de dosis eficaces está comprendida típicamente entre 0,001 y 1000 mg/día. La dosis eficaz está formulada en una preparación farmacéutica adecuada y, en función de la necesidad, puede estar contenida en su totalidad en una dosis diaria de esta preparación o ser administrada por fracciones a diferentes horas del día.
- Según la invención, los compuestos se puede administrar por vía oral, bucal, sublingual, rectal, vaginal, nasal, transcutáneo, parenteral, intravesical, transuretral o sistémica. La vía de administración no es un elemento crítico de la invención. El compuesto, que se absorbe a nivel del tracto digestivo, se administra preferentemente por vía oral por razones de comodidad, pero si fuera necesario, puede administrarse por cualquier vía aceptable a nivel farmacéutico.
- 25 Los compuestos utilizados en la invención se pueden administrar en todas las formas farmacéuticas habituales, tales como comprimidos recubiertos o no, comprimidos para masticar o chupar, pastillas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones inyectables, supositorios, jarabes, gránulos, polvos, parches, geles, cremas, pomadas, esprais y aerosoles.
- 30 Estas preparaciones farmacéuticas se pueden formular de forma que contengan la dosis diaria o una fracción de la dosis diaria en una unidad de dosificación que puede ser una entidad sólida, como el comprimido, o un volumen adecuado de una preparación sólida, líquida o semisólida. En función de la necesidad en término de retardo o duración de acción, el compuesto se puede administrar en una formulación con liberación controlada (retardada, prolongada, pulsátil).
- La actividad del compuesto no depende de la composición de las formulaciones en las cuales se administra, ni de la concentración del compuesto en estas formulaciones.
- 35 Las formulaciones se preparan con excipientes farmacéuticamente tolerables, seleccionado según las prácticas farmacéuticas habituales, en función de la forma farmacéutica deseada. En el caso de formulaciones farmacéuticas orales sólidas, estos excipientes incluyen especialmente agentes ligantes (hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón), diluyentes inertes (lactosa, carbonato de calcio, celulosa microcristalina), lubricantes (sílice, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico), desintegrantes (glicolato sódico de almidón, ácido algínico), agentes humectantes (laurilsulfato de sodio) y/o agentes para revestimiento o formación de película, acuosos o no acuosos.
- 40 Las preparaciones líquidas pueden utilizar vehículos acuosos (agua, mezclas hidroalcohólicas, suero fisiológico, tampones) o no acuosos (propilenglicol, polietilenglicol, aceites, ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo). Pueden contener agentes de suspensión (sorbitol, metilcelulosa), emulsionantes (gomas, lecitinas), conservantes, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes.
- Las preparaciones tópicas pueden contener agentes promotores de absorción.
- 45 Otros aspectos y ventajas de la invención se ilustrarán en los ejemplos siguientes, los cuales se ha de considerar como ilustrativos y no limitativos.

Leyenda de las Figuras

- 50 Figura 1: Aumento de la actividad del esfínter anal estriado (A) y de la capacidad vesical (B) por el compuesto **A** en la coneja anestesiada, en condiciones de irritación vesical inducidas por perfusión local de ácido acético diluido.
- Figura 2: Aumento de la capacidad vesical por el compuesto **A** en la rata hembra anestesiada en condiciones de irritación vesical inducidas por perfusión local de ácido acético diluido.
- Figura 3: Antagonismo por el compuesto **A** de la potencialización de la respuesta neurogénica inducida por la 5-HT en la vejiga aislada de rata.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto de compuestos de fórmula (I) sobre la actividad del esfínter anal estriado y sobre la capacidad vesical *in vivo* en la coneja anestesiada, en condiciones de irritación vesical inducida por perfusión intra-vesical de ácido acético diluido

5 El efecto de la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina (compuesto **A**) y de su disolvente (NaCl 0,9%) sobre la actividad electromiográfica del esfínter anal estriado (EMG-SAS), utilizado como marcador de la actividad del esfínter uretral y sobre la capacidad vesical (CV) fue estudiado *in vivo* en la coneja anestesiada, en condiciones de irritación vesical inducida por una perfusión intra-vesical de ácido acético diluido (Perez Martinez et Coll., 2006 y Haab et coll., 2006). La actividad del esfínter anal estriado (SAS) está reconocida efectivamente en la bibliografía por ser especialmente representativa de la del esfínter uretral (Thor et Muhlhauser, 1999 et Wenzel et coll., 2006). 16 conejas neozelandesas blancas (2,5-3,5 kg), anestesiadas por una inyección intramuscular de una mezcla de cetamina (25 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg), fueron sometidas a una cistostomía. Después de la laparotomía por una incisión media, se introdujo un catéter a nivel de la cúpula de la vejiga y se mantuvo en su sitio por una sutura en forma de bolsa. Un tapón multiperforable se colocó en el extremo del catéter, después el catéter se internalizó de forma subcutánea y se fijó a nivel abdominal mediante una ligadura de seda. 3 días después de la cistostomía, se realizó una cistomanometría en los animales anestesiados con halotano (2-3%). Se conectó un tubo en forma de T a nivel del tapón multiperforable y después se unió a un captador de presión (Letica, PanLab) y a una microbomba que permite la perfusión de la vejiga (Razel 99, Scientific Instruments). Con el fin de producir micciones sucesivas en las condiciones de irritación vesical, se perfundió en la vejiga (1,4 mL/h) ácido acético diluido (0,5%) mantenido a la temperatura ambiente. El perfil miccional se registró de forma continua gracias a un sistema de toma de datos (PowerLab 4/25, PanLab) y se determinaron los diferentes parámetros urodinámicos, entre los cuales la capacidad vesical (CV). Además, se introdujeron dos electrodos a nivel del esfínter anal estriado de forma a medir su actividad electromiográfica (EMG). La señal eléctrica, amplificada y filtrada (banda pasante 1 Hz-5kHz) fue registrada de forma continua gracias al sistema de toma de datos. La EMG-SAS se midió durante la fase de llenado de la vejiga de manera a evitar los parásitos ligados a los movimientos perineales que se producen durante la micción.

Un catéter se implantó a nivel de la vena de la oreja para permitir la administración del compuesto **A** o de su disolvente (NaCl 0,9%) en un volumen de 1 mL. Los animales se distribuyeron en dos grupos que reciben el compuesto **A** o su disolvente. Después de un periodo de estabilización (PS) de al menos 60 min, durante el cual la vejiga fue perfundida, se administraron por vía intravenosa dos dosis consecutivas (1 y 3 mg/kg) del compuesto **A** o del disolvente, en un intervalo de 40 minutos, con el fin de inducir ciclos miccionales regulares. Para cada una de las dosis ensayadas, los efectos del compuesto **A** y de su disolvente sobre el EMG-SAS y sobre la CV se expresaron en porcentaje del periodo de estabilización (mediana \pm error estándar de la mediana). Los parámetros obtenidos en los dos grupos experimentales (compuesto **A** y disolvente) durante el periodo de estabilización fueron idénticos ($p > 0,05$; ensayo de Kruskal-Wallis): para el EMG-SAS, $1,76 \pm 1,04$ (n=8) y $1,41 \pm 0,59$ picos de actividad/minuto (n=8), respectivamente para el compuesto **A** y su disolvente y para la CV, $21,63 \pm 4,92$ (n=8) y $18,31 \pm 2,90$ mL (n=8), respectivamente para el compuesto **A** y su disolvente. Mientras que con la dosis de 1 mg/kg el compuesto **A** no ha inducido ningún efecto significativo sobre los parámetros medidos, con la dosis de 3 mg/kg se produce un aumento significativo de la EMG-SAS [$1521,90 \pm 966,61\%$ (n=7), $p=0,018$ (ensayo de Wilcoxon)] y de la CV [$123,29 \pm 11,62\%$ (n=8), $p=0,035$ (ensayo de Wilcoxon)] en relación con el periodo de estabilización véase grupo de compuesto **A** en figura 1 (A) y (B)). Ensayado en las mismas condiciones, el disolvente no ha provocado aumento significativo de la CV ni de la EMG-SAS. Mientras que no se ha observado ninguna diferencia significativa ($p > 0,05$; ensayo de Wilcoxon) sobre la CV (1ª y 2ª administración) y sobre el EMG-SAS (1ª administración), la 2ª administración de disolvente ha inducido una disminución de la EMG-SAS [$-69,59 \pm 18,74\%$ (n=8): $p=0,035$ (ensayo de Wilcoxon)] (véase grupo de disolvente en figura 1 (A) y 1 (B)).

Ejemplo 2: Efecto de compuestos de fórmula (I) sobre la actividad vesical *in vivo* en la rata hembra anestesiada en condiciones de irritación vesical inducida por perfusión intra-vesical de ácido acético diluido

El efecto de la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina (compuesto **A**) y de su disolvente (NaCl 0,9%) fue estudiado *in vivo* sobre un modelo de hiperactividad vesical inducida en la rata hembra por una inyección intravesical de ácido acético diluido (Chuang et coll., 2004). 19 ratas Wistar hembra (200-280 g), fueron anestesiadas por una inyección intraperitoneal de uretano (1,2 g/kg). Después de la laparotomía, se formó una bolsa a nivel de la cúpula de la vejiga, después se introdujo un catéter y se ligó a nivel de esta bolsa. Se implantó un catéter a nivel de la vena yugular para permitir la administración del compuesto **A** o de su disolvente. Se realizó una cistomanometría en los animales previamente dispuestos sobre una placa calentable, con el fin de mantener su temperatura corporal alrededor de 37°C. En el extremo del catéter vesical se dispuso una llave de 3 vías, después se conectó a una bomba que permite la difusión de la vejiga (modelo "11" plus, Havard Apparatus) y a un captador de presión (MX 860/866 Novatrans, Medex Medical). Con el fin de inducir micciones sucesivas en las condiciones de irritación vesical, se perfundió en la vejiga (3 mL/h) de ácido acético diluido (0,3%). El perfil miccional se registró de forma continua gracias a un sistema de toma de datos (MacLabs^{8c}, AD instruments) y se determinaron los diferentes parámetros urodinámicos, entre los cuales la capacidad vesical (CV). Los valores basales de los parámetros urodinámicos se determinaron después de un periodo de estabilización de 10 minutos. El compuesto **A** (2 mg/kg) o su disolvente se inyectaron entonces por vía intravenosa en un volumen de 1 mL, administrado en 5 minutos con ayuda de una bomba de jeringa (Model A-99, Fisher Bioblock Scientific). Los efectos del compuesto **A** y de su disolvente sobre la

CV fueron evaluados en tiempos de 20, 40 y 60 minutos después de la administración y expresados en porcentaje de variación del valor basal (mediana ± error estándar de la mediana). En los dos grupos experimentales (compuesto **A** y disolvente), los valores basales de la CV eran idénticos ($p > 0,05$; análisis de varianza) : $0,045 \pm 0,005$ mL y $0,042 \pm 0,006$ mL, respectivamente, para el disolvente ($n=11$) y el compuesto **A** ($n=8$). El compuesto **A** (2 mg/kg, i.v.) ha producido un aumento significativo de la CV [$46,25 \pm 16,40\%$, $44,61 \pm 17,51\%$ y $60,34 \pm 17,8\%$ respectivamente, a tiempos de 20, 40, 60 minutos después de la administración ($p < 0,05$; análisis de varianza)] (véase grupo compuesto **A** ($n=8$) en [figura 2](#)). Ensayado en las mismas condiciones, el disolvente no ha provocado ninguna modificación significativa de la CV cualquiera que sea el tiempo de medición considerado ($p > 0,05$; análisis de varianza) (véase grupo disolvente ($n=11$) en [figura 2](#)).

10 Ejemplo 3: Efecto del compuesto de fórmula I *in vitro* sobre el detrusor humano estimulado eléctricamente

El efecto del compuesto **A** y de su disolvente (solución de Krebs) fue ensayado *in vitro* sobre tiras de vejiga tomados de 2 pacientes macho (70 y 62 años) en el marco de una cistectomía radical a causa de un carcinoma urotelial. Las tiras se montaron en baños para órganos aislados que contenían una solución de Krebs, se calentaron a 37°C y se oxigenaron con carbógeno (95% de O_2 y 5% de CO_2). Después de un periodo de estabilización de 60 minutos, la viabilidad de las tiras se ensayó para la realización de una contracción con KCl 80 mM. Después de 30 minutos de lavado (wash-out) y estabilización, las tiras se sometieron a una estimulación eléctrica de campo, con el fin de provocar contracciones neurogénicas. Los parámetros de la estimulación eléctrica utilizados eran los siguientes: frecuencia: 30 Hz, voltaje máximo, duración del impulso 0,1 minutos, marchas de 5 s cada 100 s. Después de la estabilización de la respuesta neurogénica (aproximadamente 30 minutos después del comienzo de la estimulación eléctrica), se realizó una gama de concentración-respuesta acumulativa al compuesto **A** entre 0,01-100 μM . Se puso de manifiesto que a partir de 10 μM , el compuesto **A** inhibe de forma dependiente de la concentración la respuesta contráctil de las tiras de detrusor a la estimulación eléctrica con porcentajes de inhibición de $20,1 \pm 4,7\%$ a 10 μM ; $4,17 \pm 5,2\%$ a 30 μM y $80,8 \pm 6,8\%$ a 100 μM . Ensayado en las mismas condiciones, el disolvente del compuesto **A** tiene un efecto inhibitorio del orden del 10% sobre las concentraciones del detrusor. Estos resultados muestran que el compuesto **A** disminuye la respuesta contráctil colinérgica de la vejiga y, así, podría ser útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia en la cual existe un aumento de las contracciones vesicales.

30 Ejemplo 4: Ensayo de ligamiento sobre receptores serotoninérgicos humanos

La afinidad del compuesto **A** fue evaluada *in vitro* en 8 receptores serotoninérgicos humanos clonados por medición de la unión específica de los ligandos a los receptores correspondientes según métodos adaptados de Mulheron (1994), Bryant (1996), Choi (1994), Hope (1996), Mialet (2000), Rees (1994) y Shen (1993). Los IC_{50} y K_i determinados para los receptores para los cuales el compuesto **A** ha mostrado una afinidad significativa se resumen en la [tabla 1](#).

Tabla 1: IC_{50} y K_i del compuesto **A**

Receptor (site)	Compuesto A	
	IC_{50} (M)	K_i (M)
5-HT _{2A} (agonista)	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$6,2 \cdot 10^{-7}$
5-HT _{2B} (agonista)	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$9,8 \cdot 10^{-7}$
5-HT _{2C} (agonista)	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$2,0 \cdot 10^{-7}$
5-HT ₃	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$7,2 \cdot 10^{-7}$
5-HT _{4c}	$4,7 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$
5-HT ₇	$7,2 \cdot 10^{-6}$	$2,6 \cdot 10^{-6}$

35 IC_{50} : concentración que provoca la mitad de inhibición de la unión específica de control

K_i : constante de inhibición (ecuación de Cheng Prusoff)

El compuesto **A** no mostró afinidad significativa para los receptores 5-HT_{1A} ni 5-HT_{5A} (inhibición de la unión específica del control respectivamente igual a 14% y a 1%).

40 Ejemplo 5: Ensayo funcional celular sobre el receptor 5-HT_{2C} humano clonado

Las actividades agonista y antagonista del compuesto **A** fueron evaluadas *in vitro* en el receptor 5-HT_{2C} humano expresado en las células ováricas de hámster chino (células CHO) en una gama de concentraciones comprendida entre 1 nM y 100 μM por cuantificación de la unión del ligando específico del receptor, el [³⁵S]GTPγS según un

método adaptado de Adlersberg (2000) y de Cussac (2002). Desprovisto de actividad antagonista significativa entre 1 nM y 100 µM, el compuesto **A** mostró una actividad antagonista muy débil (18%) a 10 µM. Además, con una actividad agonista que alcanza un techo entre 44% y 42% para concentraciones comprendidas entre $3 \cdot 10^{-5}$ M y 10^{-4} M, el compuesto **A** es un agonista parcial para el receptor 5-HT_{2C}, para el cual presenta una IC₅₀ de 1,5 µM.

5 **Ejemplo 6: Ensayo funcional antagonista sobre el receptor 5-HT₇ en la vejiga aislada de rata**

El efecto del compuesto **A** y de su disolvente (solución de Krebs) sobre la potencialización por serotonina de la respuesta neurogénica de la vejiga aislada de rata fue estudiada *in vitro*. Tiras de detrusor extraídas de ratas Wistar hembra (250-300 gramos) fueron dispuestas en baños para órganos aislados, los cuales contenían una solución de Krebs calentada a 37°C y oxigenada con carbógeno (95% de O₂ y 5% de CO₂). Después de un periodo de estabilización de 60 minutos se realizó una contracción con KCl 80 mM. Después de 30 minutos de lavado y estabilización, las tiras se sometieron a una estimulación eléctrica de campo, con el fin de provocar contracciones neurogénicas. Los parámetros de la estimulación eléctrica utilizados eran los siguientes: frecuencia: 5 Hz, voltaje máximo, duración del impulso 0,3 minutos, marchas de 10 s cada 60 s. El compuesto **A** y su disolvente se incuban durante 60 minutos, 30 minutos sin estimulación eléctrica y 30 minutos durante la fase de estabilización de la respuesta neurogénica. Después de la estabilización, se realizó una gama de concentración-respuesta acumulativa a la 5-HT entre 0,01-100 µM. Se puso de manifiesto que la 5-HT potencializa de forma dependiente de la concentración la respuesta neurogénica del detrusor de rata, con una respuesta máxima de $52,7 \pm 7,3\%$ de la concentración de referencia inducida por el KCl 80 mM (véase figura 3, curva disolvente (n=10)). Después de la incubación en presencia de 10 µM del compuesto **A**, la respuesta máxima de la 5-HT no llegaba más que a $18,7 \pm 3,2\%$ de la concentración de referencia inducida por el KCl 80 mM (véase figura 3, curva compuesto **A** (n=6)). A 10 mM el compuesto **A** antagoniza de forma no competitiva la respuesta al 5-HT sobre la contracción neurogénica de la vejiga aislada de rata; pudiendo ser mediada esta acción por el receptor 5-HT₇ (Palea, 2004).

25 **Ejemplo 7: Ensayo funcional antagonista sobre el receptor 5-HT₄ en la vejiga humana aislada**

Tiras de detrusor humano tomadas de pacientes que han padecido una cistectomía radical a causa de un carcinoma se disponen en baños para órganos aislados que contienen una solución de Krebs, calentada a 37°C y oxigenada con carbógeno (95% de O₂ y 5% de CO₂). Después de 60 minutos de estabilización, se efectuó una contracción en KCl 80 mM. Después de 30 minutos de lavado y estabilización, las tiras de detrusor se sometieron a una estimulación eléctrica de campo, con el fin de provocar contracciones neurogénicas. Los parámetros de estimulación son los siguientes: frecuencia: 10 Hz, voltaje máximo, duración de la impulsión 0,1 minutos, marchas de 5 s cada 60 s. El compuesto **A** y su disolvente (solución de Krebs) se incuban durante 60 minutos, 30 minutos sin estimulación eléctrica y 30 minutos durante la fase de estabilización de la respuesta neurogénica. Después de la estabilización, se realizó una gama de concentración-respuesta acumulativa a la 5-HT entre 0,001-10 µM.

30 **Ejemplo 8: Formulación de compuestos de la invención**

Este ejemplo suministra diferentes tipos de formulación de compuestos según la invención, adaptados a la utilización terapéutica descrita.

35 **Cápsulas de gelatina dosificadas a 1,25 mg (base)**

Compuesto A benzoato	1,875 mg (1,25 mg – base)
Celulosa microcristalina	139,575 mg
Glicolato sódico de almidón	7,5 mg
40 Estearato de magnesio	0,75 mg
Sílice coloidal	0,3 mg
	para una cápsula de 150 mg

Cápsulas de gelatina dosificadas a 2,5 mg (base)

Compuesto A benzoato	3,75 mg (2,5 mg – base)
45 Celulosa microcristalina	279,15 mg
Glicolato sódico de almidón	15 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Sílice coloidal	0,6 mg
	para una cápsula de 300 mg

Cápsulas de gelatina dosificadas a 5 mg (base)

	Compuesto A benzoato	7,5 mg (5 mg – base)
	Celulosa microcristalina	136,5 mg
	Glicolato sódico de almidón	4,5 mg
5	Estearato de magnesio	1,5 mg
		para una cápsula de 150 mg

Procedimiento de fabricación de las cápsulas

Tamizar el compuesto **A**, la celulosa microcristalina, el glicolato sódico de almidón con un tamiz apropiado.

Mezclar los 3 ingredientes.

10 Tamizar el estearato de magnesio y la sílice coloidal.

Lubricar la mezcla y rellenar las cápsulas al peso teórico utilizando una máquina de envasado automático.

Cápsulas dosificadas a 10 mg (base)

	Compuesto A benzoato	15 mg (10 mg – base)
	Celulosa microcristalina	273 mg
15	Carboximetilalmidón sódico	9 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
		para una cápsula de 300 mg

Comprimidos LP dosificados a 10 mg (base)

	Compuesto A benzoato	15 mg (10 mg – base)
20	Metilhidroxipropil celulosa	14 mg
	Fosfato dicálcico	6,2 mg
	Celulosa microcristalina sódica	36,11 mg
	Estearato de magnesio	1,05 mg
	Sílice coloidal	0,14 mg
25		para un comprimido de 72,5 mg

Cápsulas dosificadas de 10 a 50 mg y de 100 a 200 mg

	Compuesto A benzoato	x mg
	Celulosa microcristalina	(94,25 – x)%
	Glicolato sódico de almidón	3%
30	Metilhidroxipropil celulosa	2%
	Dióxido de sílica coloidal	0,25%
	Estearato de magnesio	0,50%
		para una cápsula de 200 mg (dosis de 10 a 50 mg)
		o para una cápsula de 400 mg (dosis de 100 a 200 mg)

35 **Suspensión**

	Compuesto A benzoato	50 mg
	Goma xantano	4 mg

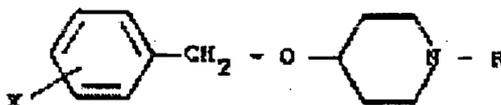
	Celulosa microcristalina	40 mg
	Carboximetilcelulosa	10 mg
	Metilparabeno	10 mg
	Sacarosa	1,5 g
5	Agua purificada q.s.p.	5 mL

Bibliografía

- Adlersberg M. *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, **61**: 674-85, 2000
 Angel I. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **232**: 139-45, 1993
 Bharucha A.E., *Gastroenterology*, **124** :1672-85, 2003
 Bryant H.U. *et al.*, *Life Sci.*, **15**: 1259-68, 1996
 Choi D.S. *et al.*, *FEBS Lett.*, **352**: 393-99, 1994
 Chuang Y.C. *et al.*, *J. Urol.*, **172**: 1529-32, 2004
 Cooper Z.R. et coll., *Mt Sinai J.Med.*, **67** : 96-105, 2000
 Cussac D. *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, **62**: 578-89, 2002
 D'Agostino G. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**: 129-35, 2006.
 Engel A.F. et coll., *Int. J. Colorectal Dis.*, **10**: 152-5, 1995
 Griffiths A.N. et coll., *J. Obstet. Gynaecol.*, **26**: 442-4, 2006
 Guarneri L. *et al.*, *Neurourol. Urodyn.am.*, **15**: 316-17, 1996
 Haab F. *et al.*, *Neurourol. Urodyn.*, **25**: Abst. N°64, 2006
 Hope A.G. *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.*, **118**: 1237-45, 1996
 Kamm M.A., *BMJ*, **316**:528-32, 1998
 Kapoor D.S. et coll., *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, **16**: 321-8, 2005.
 Lacima G. et coll., *Neurourol. Urodyn.*, **21**: 464-9, 2002
 Leroi A.M. et Le Normand L., *Prog. Urol.*, **15**: 123-48, 2005
 Leysen D.C., *I Drugs*, **2**: 109-20, 1999
 Macmillan A.K. et coll., *Dis. Colon Rectum*, **47**: 1341-9, 2004
 Mialet J. *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.*, **129**: 771-81, 2000
 Mulheron J.G. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **269**: 12954-62, 1994
 Palea S. *et al.*, *BJU*, **94** : 1125-31, 2004
 Perez Martinez F.C. *et al.*, *Pelv. Perineol.*, **1**: NS102-NS103, 2006
 Rao S.S., *Am. J. Gastroenterol.*, **99**: 1585-604, 2004
 Rees S. *et al.*, *FEBS Lett.*, **355**: 242-6, 1994
 Roberts R.O. et coll., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **47**: 837-41, 1999.
 Scatton B. *et al.*, *Drug Dev. Research*, **12**: 29-40, 1988
 Shen Y. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **268**: 18200-04, 1993
 Steers W.D. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, **257**: R14441-1449, 1989
 Steers W.D. *et al.*, *Drug Dev. Res.*, **27**: 361-75, 1992
 Thor K.B. and Muhlhauser M.A., *Am. J. Physiol.*, **277**: R1002-R1012, 1999
 Urinary incontinence: new therapeutic options, *Scrip Report*, Sept. 2000.
 Wenzel B. *et al.*, *Neurourol. Urodyn.*, **25**:140-147, 2006
 Whitehead W.E. et coll., *Gut*, **45**: II55-II59, 2006

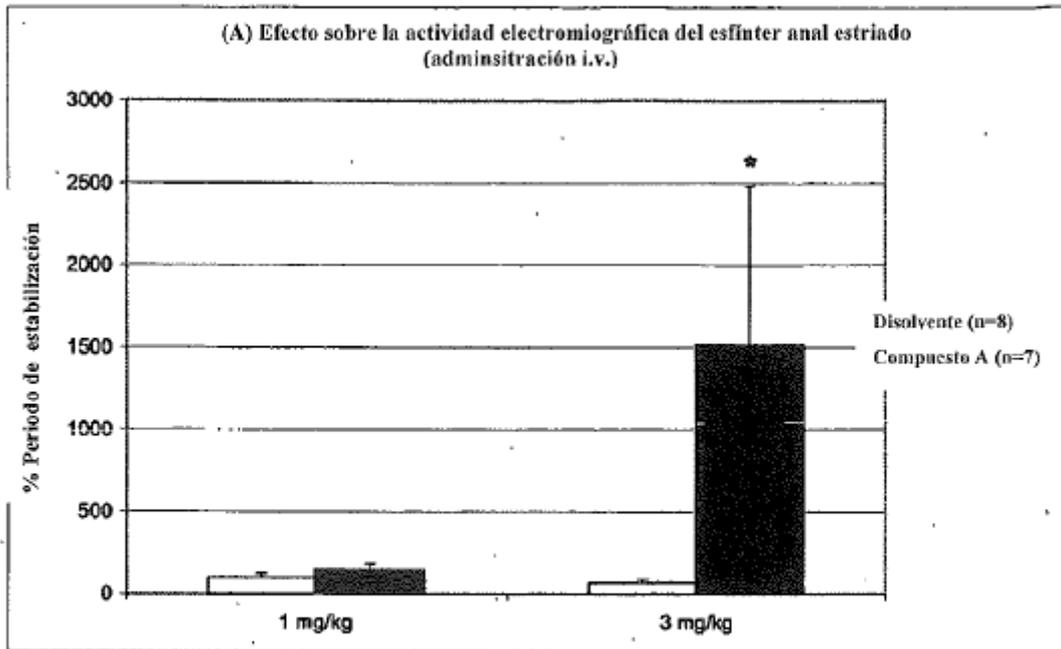
REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las incontinencias, los trastornos miccionales asociados a las disfunciones del aparato urinario inferior, y/o los trastornos de los esfínteres uretro-vesicales y anales

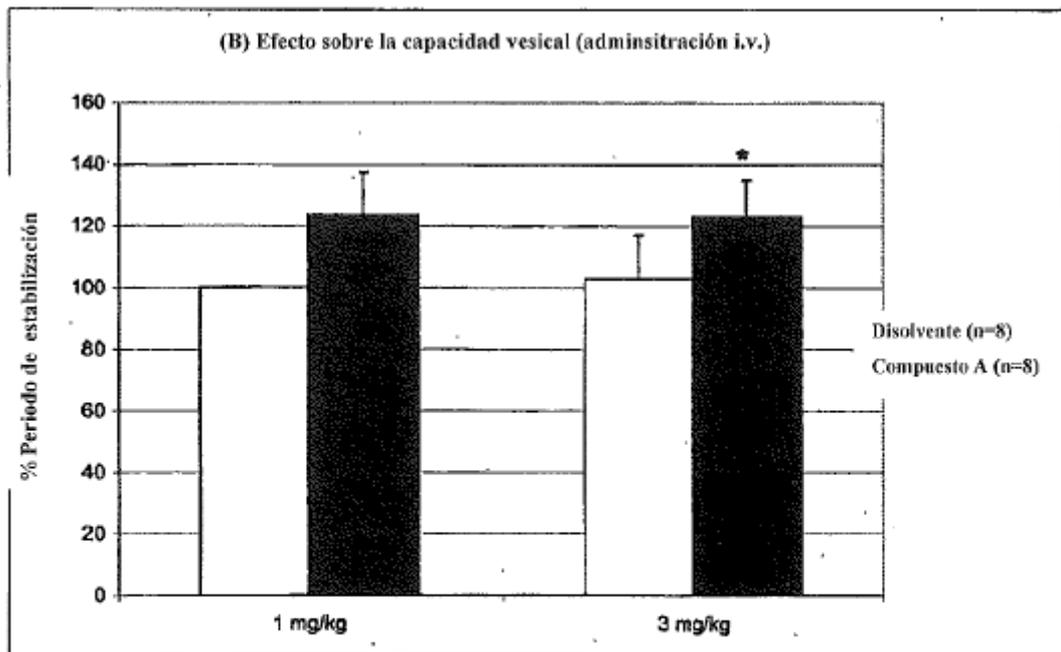


(I)

- 5 en el cual
- R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo(C1-4), hidroxialquilo(C1-4), alcoxi(C1-4)carbonilo o bencilo, eventualmente sustituido, y
- 10 X representa uno o varios átomos de hidrógeno o de halógeno o radicales seleccionados entre alquilo(C1-4), alcoxi(C1-4), trifluorometilo y dioximetileno, o bien X forma con el núcleo fenilo un radical naftilo, así como sus sales e hidratos aceptables a nivel farmacéutico.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la cual, en la fórmula (I), R y X no representan simultáneamente átomos de hidrógeno.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la cual, en la fórmula (I), X representa uno o varios átomos de cloro, o forma con el núcleo fenilo un radical naftilo, o representa tres radicales metoxi.
4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual, en la fórmula (I), R es H.
5. Utilización según la reivindicación 1, en la cual el compuesto es la 4-[(2-naftalenil)-metoxi]-piperidina o una sal o hidrato de ésta farmacéuticamente aceptable
- 20 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el compuesto de la fórmula (I) es un inhibidor de la recaptación de la serotonina, más preferentemente un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina.
7. Utilización según la reivindicación 6, en la cual el compuesto de fórmula (I) es además un agonista, parcial o no, de los receptores 5-HT_{2C} y/o un antagonista de los receptores 5-HT₃ y/o un antagonista de los receptores 5-HT₃ y/o de los receptores 5-HT₄ y/o de los receptores 5-HT₇.
- 25 8. Utilización según la reivindicación 6 o 7, en la cual el compuesto de fórmula (I) presenta una débil afinidad para los receptores dopaminérgicos D₂, los receptores adrenérgicos y los receptores muscarínicos.
9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de las incontinencias urinarias, especialmente la incontinencia de esfuerzo, la incontinencia de urgencia, la incontinencia mixta, la incontinencia por rebosamiento o la incontinencia funcional.
- 30 10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de las incontinencias anales o fecales y especialmente las incontinencia fecales verdaderas, las incontinencia fecales funcionales (IFF), las incontinencia fecales pasivas, las incontinencia fecales de urgencia y/o de filtración fecal.
11. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de la polaquiuria, la impetuosidad o urgencia urinaria, la nicturia o la enuresis.
- 35 12. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual los compuestos se administran por vía oral, bucal, sublingual, rectal, vaginal, nasal, transcutánea, parenteral, intra-vesical, trans-uretral o sistémica.
- 40 13. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual los compuestos se administran en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones inyectables, supositorios, jarabes, gránulos, polvos, parches, geles, cremas, pomadas, esprays o aerosoles.



* $p < 0,05$ [ensayo de Wilcoxon frente a periodo de estabilización]



* $p < 0,05$ [ensayo de Wilcoxon frente a periodo de estabilización]

Figura 1

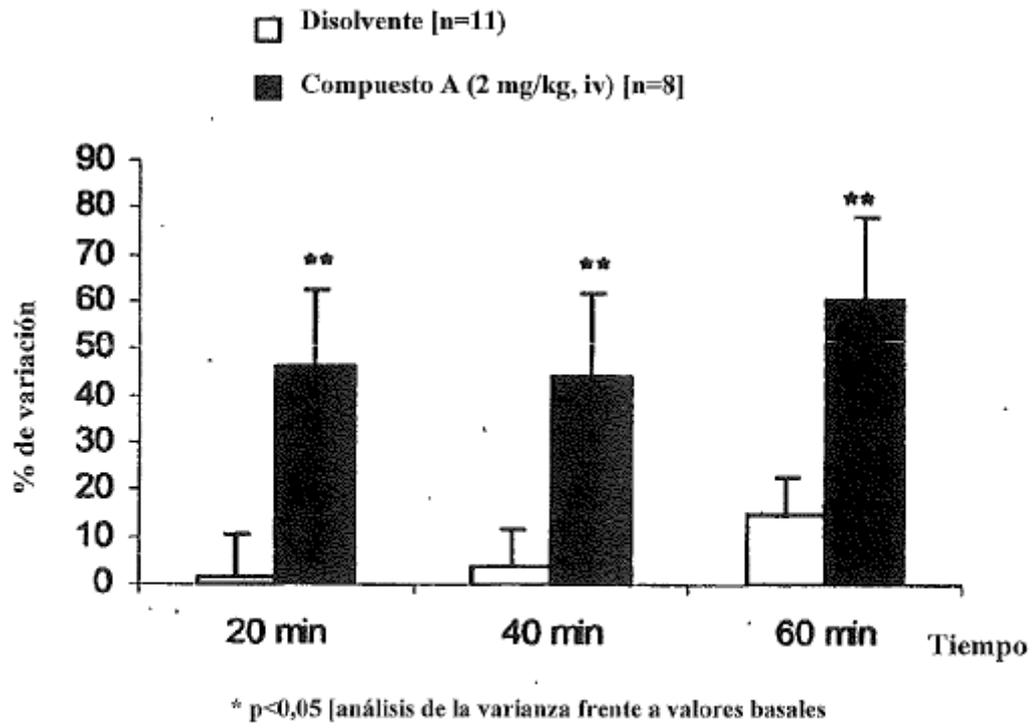


Figura 2

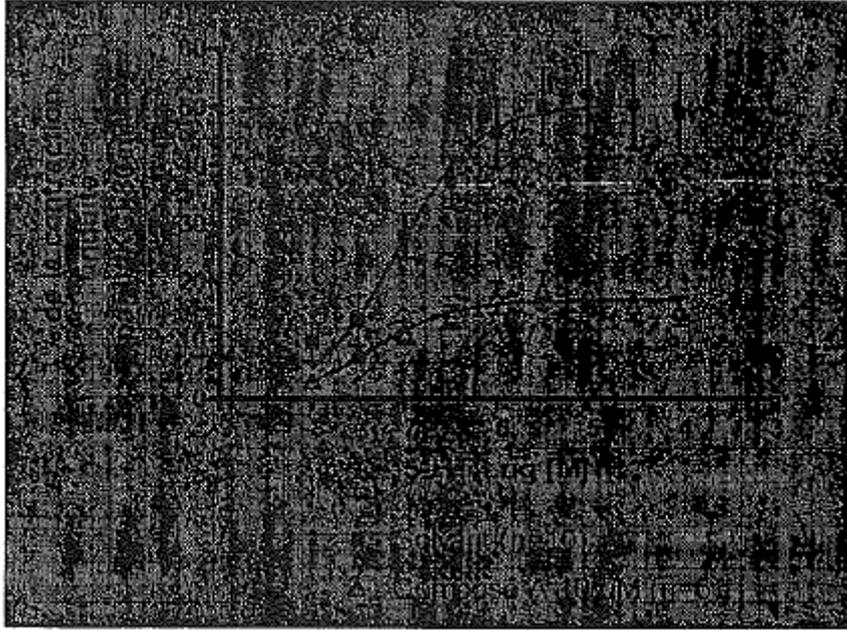


Figura 3