

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 099**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2012 PCT/EP2012/063067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13004766**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2012 E 12741268 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2729147**

54 Título: **Antagonistas del receptor NK-1 para el tratamiento de la neovascularización corneal**

30 Prioridad:

04.07.2011 US 201161504265 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2018

73 Titular/es:

**IRBM - SCIENCE PARK S.P.A. (100.0%)
Via Pontina Km 30.600
00071 Pomezia (RM), IT**

72 Inventor/es:

FERRARI, GIULIO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 672 099 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

Antagonistas del receptor NK-1 para el tratamiento de la neovascularización corneal

- 5 Esta invención se refiere a nuevos usos de los antagonistas del NK-1 en terapia, en particular a su uso en el tratamiento de la neovascularización corneal.

Antecedentes de la invención

10 Neovascularización corneal

- La córnea es un tejido avascular transparente del ojo, cuya transparencia es esencial para la claridad de visión. La neovascularización corneal (CNV) es una patología caracterizada por el crecimiento excesivo de vasos sanguíneos desde el limbo hacia los tejidos corneales adyacentes, en los que los nuevos vasos sanguíneos se pueden extender
- 15 al estroma corneal superficial y profundo. Además de tener un impacto adverso sobre la transparencia del tejido, debido a la existencia de los vasos sanguíneos mismos, el crecimiento infiltrativo de nuevos vasos sanguíneos puede alterar o destruir el tejido ocular, lo que deriva en efectos adversos generalizados.

- Por tanto, la CNV se caracteriza por la angiogénesis que, por definición, es la formación de nuevos vasos
- 20 sanguíneos. Sin embargo, la CNV se puede ver como una patología de origen complejo.

Habitualmente, la CNV está asociada al uso prolongado de lentes de contacto de hidrogel, supuestamente como consecuencia de la privación de oxígeno al ojo.

- 25 La CNV se puede desarrollar después de sufrir tracoma (infección por *Chlamydia trachomatis*), queratitis infecciosa, incluyendo queratitis por herpes simple, queratitis intersticial vírica, infecciones causadas por *staphylococcus*, *streptococcus*, *Pseudomonas* o queratoconjuntivitis microbiana. La CNV como consecuencia de infección ocular por *Pseudomonas aeruginosa* se trata en Xue y col. (2002) Immunology and Cell Biology 80, 323-327.

- 30 La CNV también es una secuela de varias enfermedades inflamatorias del segmento anterior, tales como las derivadas de ataques químicos o físicos al ojo, trastornos degenerativos o traumáticos, ojo seco con o sin queratitis filamentosa, vascularización corneal progresiva causada por la enfermedad injerto contra huésped, deficiencia de células madre limbares (idiopática, traumática, aniridia y poliendoocrinopatía incluidas), el síndrome de Stevens-Johnson, el penfigoide ocular y el pterigión recurrente tras cirugía.

- 35 La CNV se ha asociado a la conjuntivitis alérgica.

- De lo comentado anteriormente se deduce que un enfoque terapéutico adecuado para la prevención o el tratamiento de la CNV necesitará no solo abordar el papel de la angiogénesis en la afección sino también el papel de estos otros
- 40 factores, especialmente la inflamación.

- Las secuelas de la CNV son numerosas. Por tanto, la CNV puede derivar en la formación de cicatrices corneales, edema (hinchazón), depósitos lipídicos e inflamación, que pueden llevar a la pérdida de la visión. Además, puede llevar a la pérdida del privilegio ocular inmune, que puede afectar al resultado del trasplante de córnea y empeorar la
- 45 prognosis de la queratoplastia penetrante. A su vez, muchos pacientes con enfermedades corneales graves pueden necesitar en última instancia un trasplante de córnea.

Terapias actuales para la CNV

- 50 Hasta la fecha, se han adoptado varios métodos para el control de la CNV. Entre los métodos quirúrgicos se incluyen la diatermia, por ejemplo, la diatermia con aguja fina, es decir, la destrucción de los vasos sanguíneos recién formados en la córnea (Thatte S Nepal J Ophthalmol. 2011 ;3(5):23-6) y la fotocoagulación con láser, que parece resultar efectiva en un subgrupo de la CNV. En el último caso, se ha observado una alta tasa de recurrencia. Las complicaciones también incluyen un aumento de la inflamación que, obviamente, no es deseable.

- 55 Se ha propuesto la terapia fotodinámica; esta implica la administración de un compuesto fotosensibilizante, que es absorbido selectivamente por el tejido neovascular. La activación de este compuesto con un láser de baja energía genera mediadores citotóxicos, que provocan la trombosis selectiva y la destrucción de los vasos recién formados.

- 60 Los corticosteroides también han sido un tratamiento estándar para la CNV, con un éxito variable y limitado. Entre

los efectos secundarios habitualmente observados se incluyen la inducción de cataratas, el glaucoma y el aumento del riesgo de infección (Jones R, 3rd, y col., Curr Opin Ophthalmol 2006;17:163-7; McGhee CN, y col., Drug Saf 2002;25:33-55, James ER. J Ocul Pharmacol Ther 2007;23:403-20.)

5 Se ha desarrollado una nueva generación de corticosteroides con amplia actividad angiostática y constituyen una terapia potencial para la CNV. Un ejemplo, el acetato de anecortave, ha demostrado ser efectivo en modelos animales de CNV, tal y como informan Shakiba y col. (2009) Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery 3, 221-231

10 Se ha ensayado el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab en humanos, demostrando algún efecto en la inhibición de la CNV tras su administración tópica (Kim SW y col. Ophthalmology 2008;115:e33-8; Dastjerdi y col. (2009) Arch Ophthalmol 127(4) 381-389.)

Se ha ensayado el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab en humanos, demostrando algún efecto en la inhibición de la CNV tras su administración tópica (Dastjerdi y col. (2009) Arch Ophthalmol 127(4) 381-389). El papel de los agentes anti-VEGF como tratamientos potenciales para la CNV se trata de forma más general en Shakiba y col. (2009) *supra*).

La ciclosporina A, un fármaco inmunosupresor, se usa ampliamente para evitar el rechazo en los trasplantes de córnea. Hay informes de la efectividad de su uso tópico en el tratamiento de la CNV tras queratoplastia penetrante para tratar una úlcera corneal fúngica (Sonmez B y col. (2009) Int Ophthalmol. 29(2), 123-5). La ciclosporina A tópica ha demostrado inhibir la CNV tras xenoinjertos o cauterización química en ratas (Benelli y col. (1997) Invest Ophthalmol Vis Sci 38(2) 274-282). Confusamente, también hay informes de la ciclosporina A estimulando la neovascularización en la resolución de úlceras corneales centrales estériles y escleromalacia reumatoidea (Gottsch and Akpek (2000) Trans Am Ophthalmol Soc. 98, 81-90). Otro fármaco inmunosupresor, la rapamicina, también ha mostrado ser efectivo en la inhibición de la CNV en un modelo murino de quemadura corneal por álcalis de la enfermedad (Kwon YS y col. (2005) Invest Ophthalmol Vis Sci. 46(2), 454-60).

En divulgaciones no vinculadas, se ha informado de que la ciclosporina A es un antagonista del receptor NK-1 (Gitter y col. (1995) 289(3), 439-46) y se ha informado de que la ciclosporina A presenta selectividad tanto por el NK-1 como por el NK-2 (Munoz y col. (2010) Peptides 31, 1643-8).

Teniendo en mente la compleja farmacología exhibida por la ciclosporina A, nunca se ha sugerido que la eficacia potencial de la ciclosporina A en el tratamiento de la CNV está vinculada de algún modo a su actividad antagonista de NK-1.

Sustancia P

La sustancia P es un decapeptido amidado en el C-terminal que pertenece, junto con la neuroquinina-A, la neuroquinina-B y el neuropéptido-K, a la familia de las taquiquininas. El sistema de receptores de taquiquininas pertenece a la superfamilia GPCR y comprende tres subtipos de receptores, denominados NK1, NK2 y NK3. El principal receptor de la sustancia P es el NK-1.

La sustancia P se expresa abundantemente en el sistema nervioso central, periférico y entérico. También está presente en los nervios sensoriales periféricos de la córnea (Muller and Tervo (2003) Exp Eye Res, 76, 521-542).

Tradicionalmente, la vascularización corneal se ha estudiado en modelos animales en el campo de la investigación neovascular para ensayar sustancias angiogénicas y antiangiogénicas. La visibilidad, accesibilidad y avascularidad de la córnea son muy ventajosas y facilitan la calificación biomicroscópica de la respuesta neovascular tras aplicación tópica de las sustancias de ensayo (Kenyon BM y col, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37; (8) 1625-1632).

En este contexto, Ziche y col. (Ziche and Maggi (1990) Microvascular Research 40, 264-278) investigaron el papel de la sustancia P en el crecimiento de vasos capilares in vivo y en la proliferación de células endoteliales en cultivo. Implantaron pellets de liberación lenta que contenían la sustancia P en la córnea avascular de conejos y monitorizaron el crecimiento de vasos, observando que la sustancia P inducía una marcada neovascularización y un agonista selectivo del NK-1 también inducía neovascularización. Los autores también demostraron que la sustancia P aumentaba la proliferación de células endoteliales *in vitro*. Asimismo, un agonista selectivo del NK-1 aumentaba la proliferación de células endoteliales *in vitro*, mientras que un agonista selectivo del NK-2 y un agonista selectivo del NK-3 no tenían efecto significativo alguno.

Aunque Ziche y col. afirman que existe un papel directo de la sustancia P como factor proangiogénico en el proceso de neovascularización, su perspectiva era considerar la neovascularización de la córnea como un modelo conveniente de angiogénesis, pero no se preocuparon del papel fisiológico de la sustancia P en la córnea. Por ejemplo, en la página 276, indican que "Se necesitan estudios adicionales para evaluar si, en condiciones in vivo, la SP [sustancia P] u otras taquiquininas que actúan sobre los receptores NK1 pueden acceder a las células endoteliales en concentraciones relevantes para ejercer un efecto proliferativo sobre las mismas tal que estimule la formación de nuevos vasos". Asimismo, sus parámetros experimentales fueron tales que evitaron la presencia de estímulos inflamatorios, que son una causa subyacente bien conocida de la patología de la CNV en humanos (véase, por ejemplo, la página 268: "Los experimentos presentes se realizaron con dosis de péptidos que no producían signos visibles de inflamación"). Por lo tanto, Ziche y col. no sugieren en ningún momento que la antagonización de la acción de la sustancia P podría ser de uso terapéutico en la prevención o el tratamiento de la CNV.

15 **Antagonistas del NK-1**

En las dos décadas pasadas, se han depositado más de 300 patentes en el campo de los antagonistas del NK1 (Huan y col. (2010) Expert Opinion therapeutic patents 20(8): 1019-1045), con compuestos en investigación y desarrollo para diversas enfermedades, desde la depresión hasta el cáncer. El único compuesto aprobado hasta ahora para su uso en terapia es el aprepitant y su forma inyectable hidrosoluble, el fosaprepitant dimeglumina, un profármaco fosforilado que se convierte rápidamente en aprepitant in vivo después de su administración intravenosa para la prevención de las náuseas y vómitos agudos o retardados asociados con la quimioterapia contra el cáncer.

Resumen de la invención

Ahora, los autores de la invención han inventado un tratamiento novedoso que es eficaz en el tratamiento y la prevención de la CNV.

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto, que es un antagonista del NK-1, para uso en el tratamiento o la prevención de la CNV. También se proporciona un método de tratamiento o prevención de la CNV que comprende la administración a un sujeto con necesidad de la misma, por ejemplo, un sujeto animal, especialmente un sujeto humano, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del NK-1. También se proporciona el uso de un antagonista del NK-1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la CNV.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que es un antagonista del NK-1 para uso en el tratamiento de quemaduras oculares químicas, especialmente quemaduras oculares por álcalis. También se proporciona un método de tratamiento de quemaduras oculares químicas, especialmente quemaduras oculares por álcalis, que comprende la administración a un sujeto con necesidad de la misma, por ejemplo, un sujeto animal, especialmente un sujeto humano, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del NK-1. También se proporciona el uso de un antagonista del NK-1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de quemaduras oculares químicas, especialmente quemaduras oculares por álcalis. También se contempla el tratamiento de quemaduras oculares por ácidos. El antagonista del NK-1 se selecciona de entre aprepitant, fosaprepitant, befetupitant, lanepitant y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. La aplicación tópica de fosaprepitant reduce la neovascularización corneal en un ensayo de angiogénesis en la microbolsa corneal de ratones.

Figura 2. La aplicación tópica de fosaprepitant reduce la neovascularización corneal en un ensayo de angiogénesis por causticación en ratones.

Figura 3. La aplicación tópica de fosaprepitant no es tóxica para la córnea.

Figura 4. La aplicación tópica de lanepitant reduce la neovascularización corneal en un ensayo de angiogénesis por causticación en ratones.

Figura 5. La aplicación tópica de lanepitant reduce la neovascularización corneal en un ensayo de angiogénesis por causticación en ratones cuando se administra antes del ataque químico.

Figura 6. La aplicación tópica de bafetupitant reduce la neovascularización corneal en un ensayo de angiogénesis por causticación en ratones.

60 **Descripción detallada de la invención**

Afecciones

De acuerdo con la presente invención, el tratamiento o la prevención de la CNV incluye el tratamiento, la mejora o la prevención de afecciones médicas oculares caracterizadas por la presencia de neovascularización corneal.

Como se ha mencionado anteriormente, la neovascularización corneal es una secuela de varias enfermedades oculares inflamatorias e infecciosas entre otras.

- 10 Por lo tanto, en una forma de realización, el antagonista del NK-1 se puede usar para el tratamiento o la prevención de la CNV asociada a, o como consecuencia de, trastornos inflamatorios tales como el penfigoide ocular, la conjuntivitis atópica, la rosácea, el rechazo de injertos, el síndrome de Lyell, el síndrome de Stevens-Johnson o la enfermedad injerto contra huésped; queratitis infecciosas, incluyendo queratitis virales tales como las causadas por infección por herpes simple o herpes zóster, queratitis bacterianas tales como las causadas por infección por
- 15 pseudomonas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Chlamydia trachomatis* o *Treponema pallidum*, queratitis fúngicas tales como las queratitis causadas por *Candida*, *Fusarium* o *Aspergillus spp* y queratitis parasitarias tales como las queratitis causadas por oncocercosis; trastornos degenerativos, incluyendo trastornos tales como el pterigión, la degeneración marginal de Terrien y la aniridia; trastornos traumáticos tales como ulceraciones, quemaduras por ácidos, quemaduras por álcalis; traumatismos asociados a procedimientos médicos o quirúrgicos;
- 20 trastornos asociados al uso prolongado de lentes de contacto y deficiencia de células madre (por ejemplo, del limbo).

El esquema de tratamiento puede ser profiláctico y, por tanto, el tratamiento se puede administrar a individuos con riesgo de contraer las afecciones descritas en el presente documento.

- 25 Por consiguiente, en una forma de realización preferida, la invención proporciona un método de prevención de la neovascularización corneal en un sujeto con necesidad del mismo, que incluye las etapas de: (a) identificación del sujeto con riesgo de neovascularización y (b) administración de un antagonista del NK-1 a la córnea del sujeto, evitando de ese modo la neovascularización corneal.
- 30 Un aspecto de la invención proporciona un compuesto, que es un antagonista del NK-1, para uso en el tratamiento de quemaduras oculares químicas, por ejemplo, quemaduras por ácidos o álcalis, especialmente quemaduras oculares por álcalis, especialmente en la córnea. En concreto, proporciona un antagonista del NK-1 que tiene uno o más de los siguientes beneficios específicos después de, o asociados a, quemaduras oculares químicas, especialmente quemaduras oculares por álcalis: reducción de la formación de cicatrices en el ojo, reducción de la inflamación del ojo, reducción de la perforación corneal y preservación o mejora de la integridad anatómica de los anexos oculares (por ejemplo, los párpados) (incluyendo la reducción de la incidencia de simblefarón y anquiblofarón) después de sufrir quemaduras oculares químicas, por ejemplo, quemaduras por ácidos o álcalis, especialmente quemaduras oculares por álcalis.

40 Antagonistas de la neuroquinina-1:

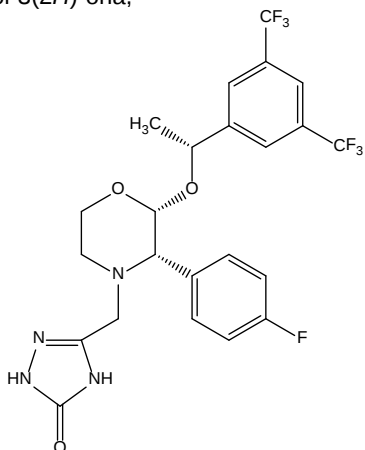
Los antagonistas de la NK-1 pueden, por ejemplo, tener una concentración inhibitoria (IC₅₀) contra el receptor NK-1 humano en competencia con la sustancia P inferior a 100 μM, por ejemplo, inferior a 10 μM, por ejemplo, inferior a 1 μM, por ejemplo, inferior a 100 nM, por ejemplo, inferior a 10 nM, tal como se mide mediante ensayo de unión competitiva de radioligandos en células humanas transfectadas con el receptor NK-1 (véase, por ejemplo, Walpole y col., British Journal of Pharmacology (1998); 124:83-92)

- Los antagonistas del NK-1 son antagonistas selectivos adecuados, los antagonistas del NK-1 son debidamente selectivos para el NK-1 por encima de otros receptores, especialmente NK-2 y NK-3. Por tanto, los antagonistas del
- 50 NK-1 pueden, por ejemplo, tener una concentración inhibitoria (IC₅₀) contra el receptor NK-2 humano en competencia con la neuroquinina A que es al menos 10 veces superior que la concentración inhibitoria (IC₅₀) contra el receptor NK-1 humano en competencia con la sustancia P (es decir, es al menos 10 veces más selectiva para NK1 que para NK-2), por ejemplo, al menos 50 veces, por ejemplo, al menos 100 veces más selectiva para NK-1 que para NK-2. Los antagonistas del NK-1 pueden, por ejemplo, tener una concentración inhibitoria media (IC₅₀)
- 55 contra el receptor NK-3 humano en competencia con la neuroquinina B que es al menos 10 veces superior que la concentración inhibitoria media (IC₅₀) contra el receptor NK-1 humano en competencia con la sustancia P (es decir, es al menos 10 veces más selectiva para NK1 que para NK-3), por ejemplo, al menos 50 veces, por ejemplo, al menos 100 veces más selectiva para NK-1 que para NK-3.

- 60 Los valores de IC₅₀ contra los receptores NK-1, NK-2 y NK-3 receptores se pueden determinar tal y como se

muestra en Walpole y col., *supra*, by radiolabelled ligand binding assay of human cells transfected with NK1, NK2 or NK3 receptors. Antagonistas del NK-1 son, por ejemplo:

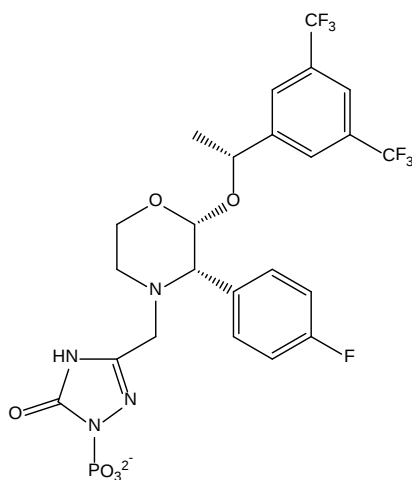
a. Aprepitant (MK-0869L-754,030), nombre IUPAC 5-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)morfolino]metil]-1*H*-1,2,4-triazol-3(2*H*)-ona,



5

tal y como se describe y reivindica en las siguientes patentes de Estados Unidos: US5719147, US5538982, US6048859, US6096742 y US6235735, al contenido de las cuales se hace referencia específicamente en el presente documento. También se describe en: Hale JJ y col., J Med Chem 1998; 41 (23) 4607-14; así como profármacos del mismo, tales como:

Fosaprepitant (L-758,298, Emend) nombre IUPAC ácido [3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-2*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico

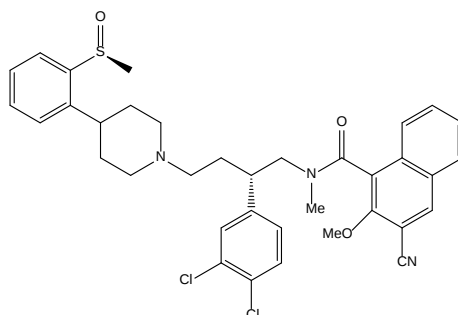


15

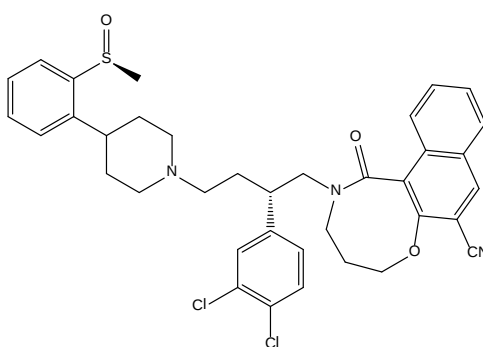
por ejemplo, en forma de una sal tal como la sal de dimeglumina, tal y como se describe y reivindica al menos en la patente US5691336, al contenido de la cual se hace referencia específicamente en el presente documento;

b. ZD4974, tal y como se describe en los documentos WO02026724 y WO01077089,

20

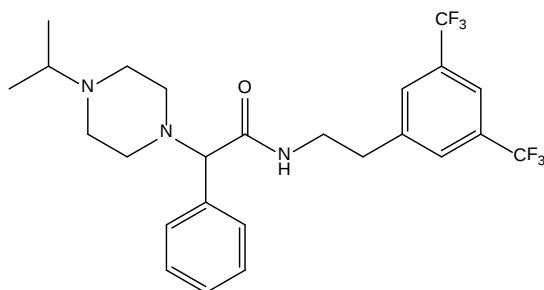


c. El compuesto siguiente, descrito en los documentos WO01077069 y WO00059873,



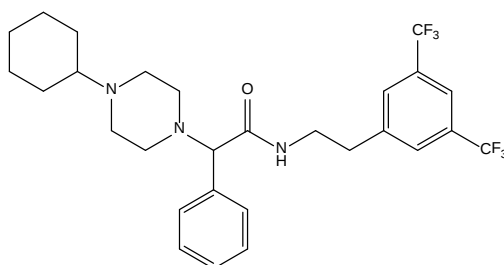
5

d. El compuesto siguiente, descrito en el documento DE19519245,

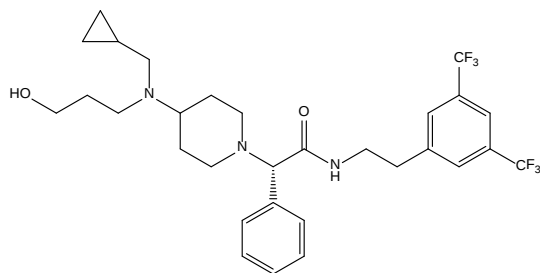


10

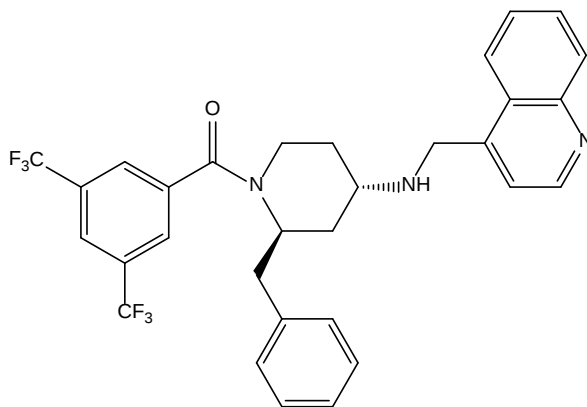
e. El compuesto siguiente, descrito en el documento WO9732865,



15 f. El compuesto siguiente, descrito en el documento EP1295599,

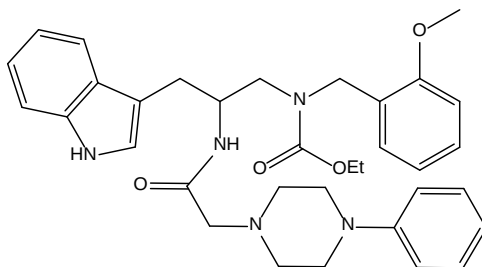


g. CGP49823 descrito en los documentos WO9626183 y WO9610562,



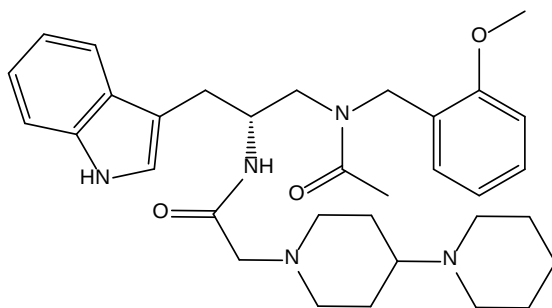
5

h. Los compuestos siguientes, tal y como se describen en el documento WO9514017,

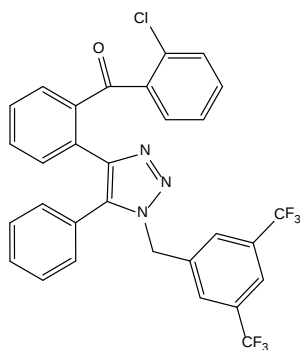


10

i. LY303870, lanepitant, descrito en el documento WO9907681,

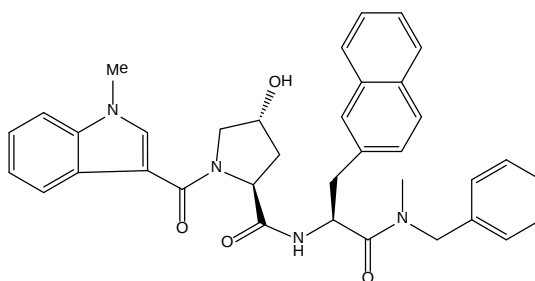


15 j. LI 686017, descrito en el documento WO03091226,



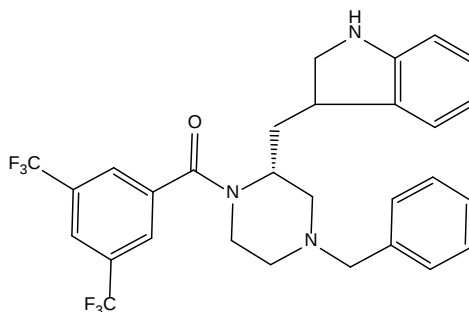
k. FK888, tal y como se describe en Hagiwara D y col., J Med Chem 1994; 37: 2090-9 y en los documentos WO9222569, WO9314113, WO9321215, EP655442 y WO9637488,

5



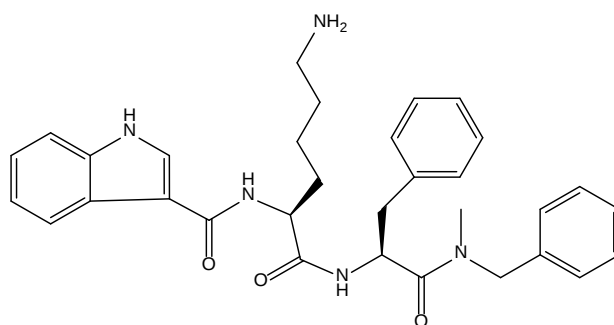
l. El compuesto siguiente, descrito en los documentos WO9222569, WO9314113, WO9321215, EP655442 y WO9637488,

10

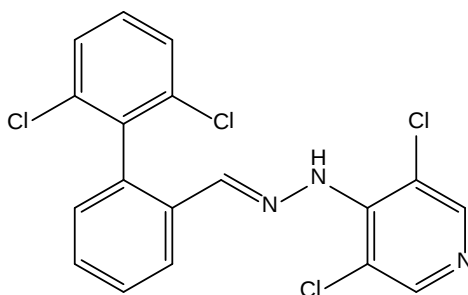


m. El compuesto siguiente, descrito en los documentos WO9222569, WO9314113, WO9321215, EP655442 y WO9637488,

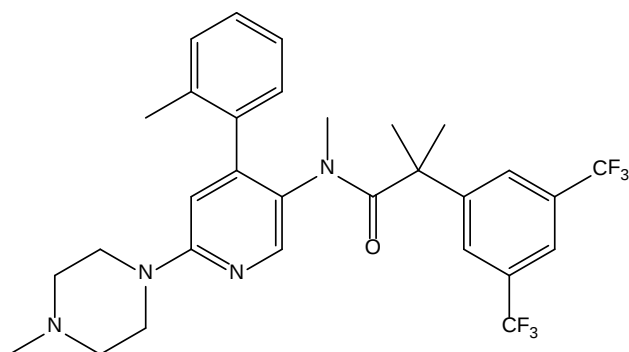
15



n. El compuesto siguiente, descrito en el documento WO00053572,

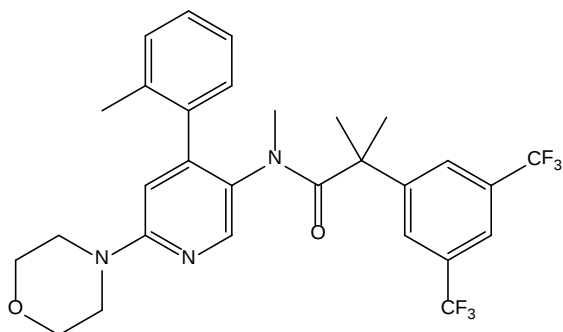


o. Netupitant, descrito en el documento WO020008232,



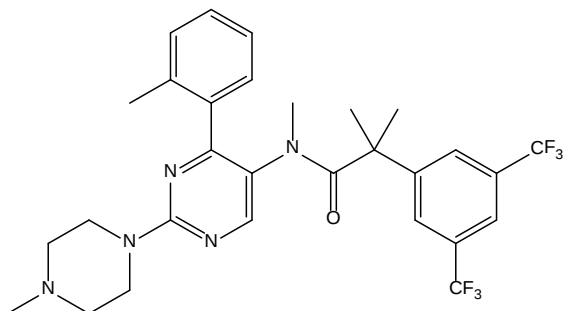
5

p. Befetupitant, descrito en el documento WO020008232,

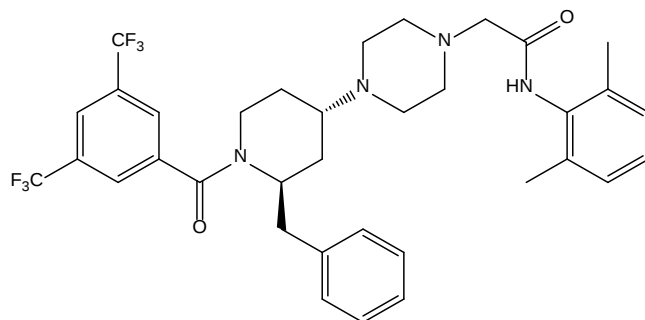


10

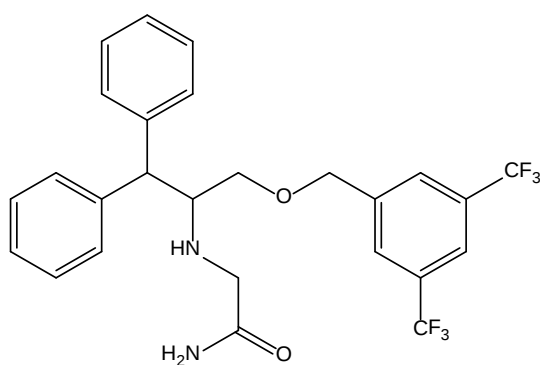
q. El compuesto siguiente, descrito en los documentos WO202062784 y WO020008232,



15 r. R116031, descrito en los documentos WO9724356 y WO0716440,

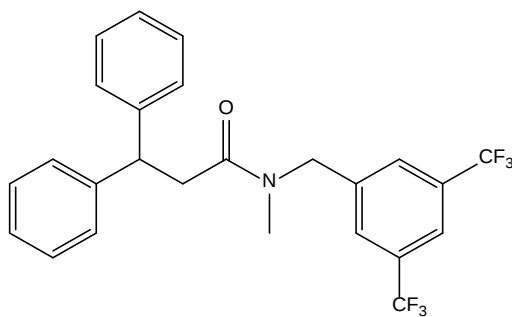


s. El compuesto siguiente, descrito en el documento EP522808,



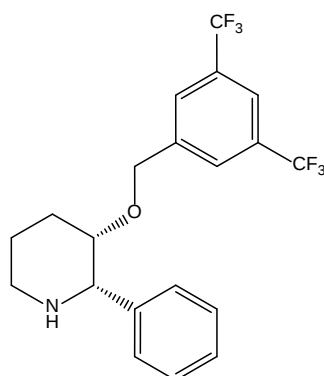
5

t. El compuesto siguiente:

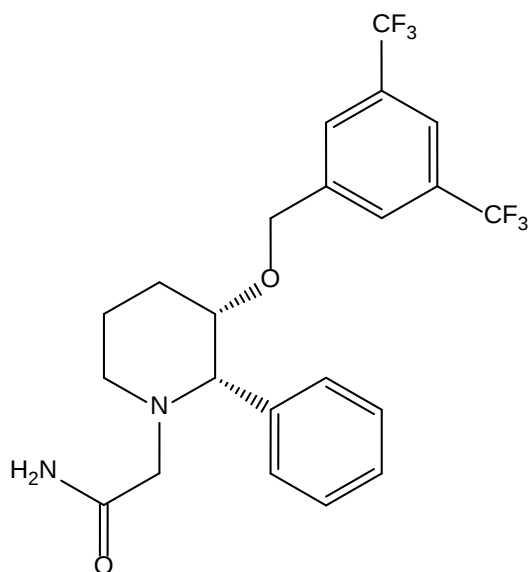


10

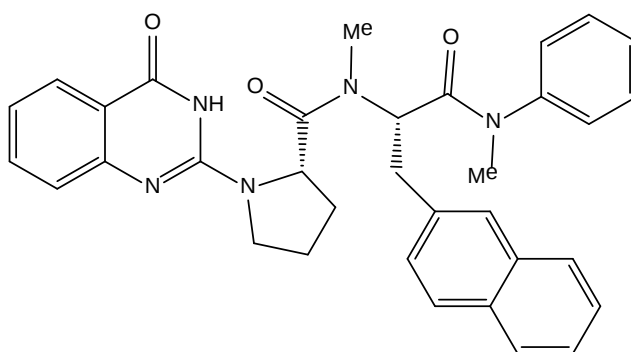
u. L733,060



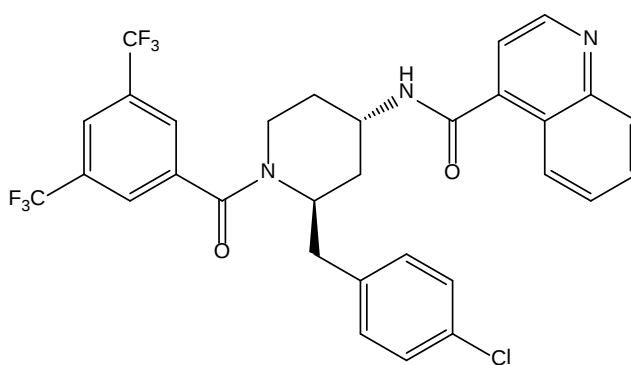
v. L736,281



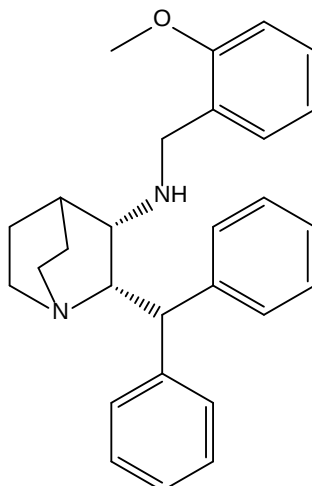
5 w. TKA731, descrito en el documento WO9831704,



10 x. NKP608, descrito en el documento WO04024714,

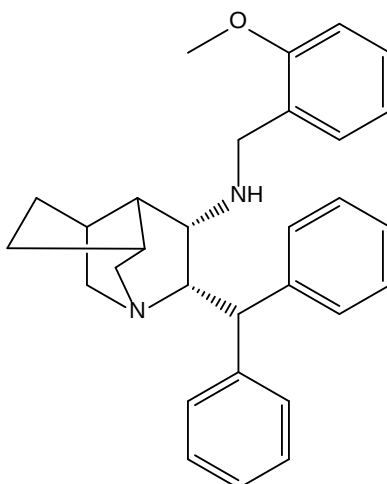


y. CP96,345 descrito en Lowe JA y col. 1992; 35:2591-600 y en el documento WO92021677,

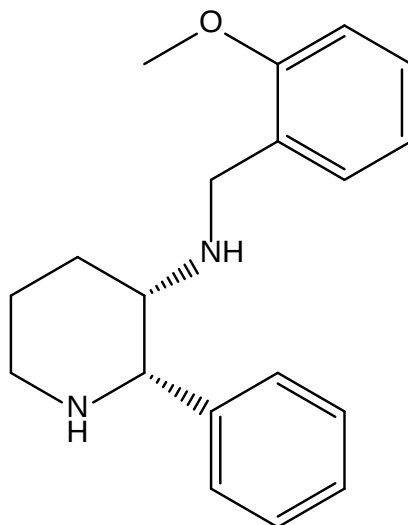


z. El compuesto siguiente, descrito en Lowe JA y col. J Med Chem 1994; 37:2831-40, y en el documento WO92021677, que se incluye por referencia en su totalidad;

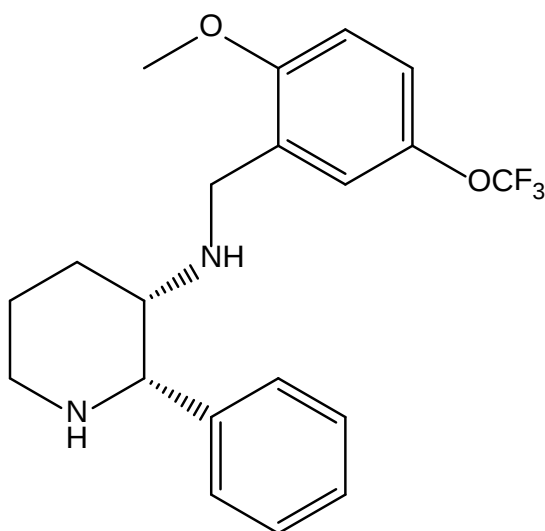
5



aa. CP99,994, descrito en Desai MC y col. J Med Chem 1992; 35:4911-3,

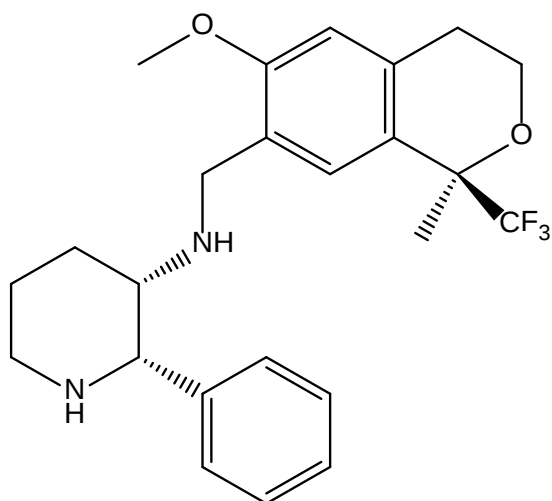


bb. CP-122,721 descrito en Rosen TJ y col. Bioorg Med Chem Lett 1998; 8:281-4,

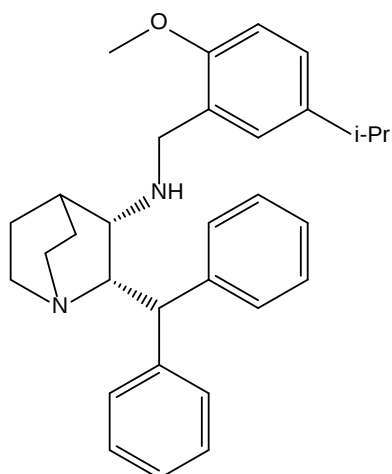


5

cc. CJ-17,493, descrito en el documento WO9925714,

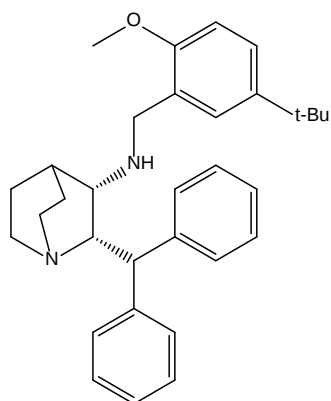


dd. Ezlopitant, CJ-11,974 descrito en el documento WO1992021677



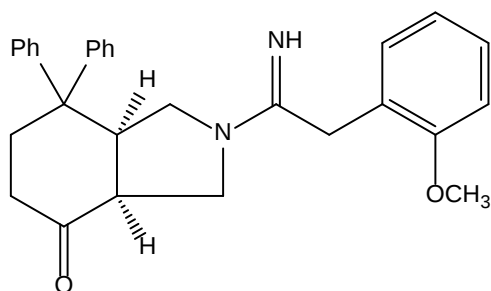
5

ee. Maropitant, CJ-11,972, descrito en los documentos WO1992021677, US6222038 y US6255230,

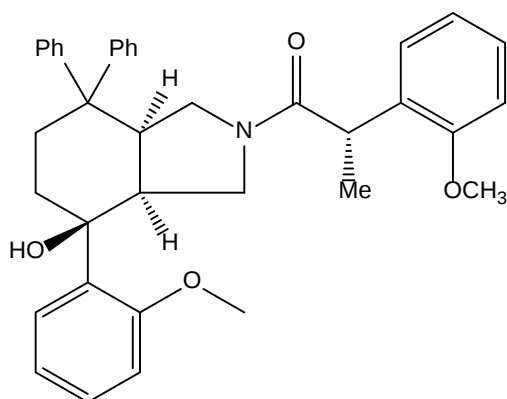


10

ff. RP77580 descrito en el documento EP429366,

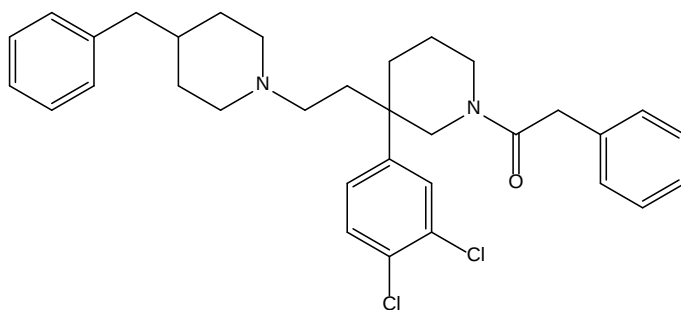


gg. Dapitant, RPR100893, descrito en el documento WO9321154,



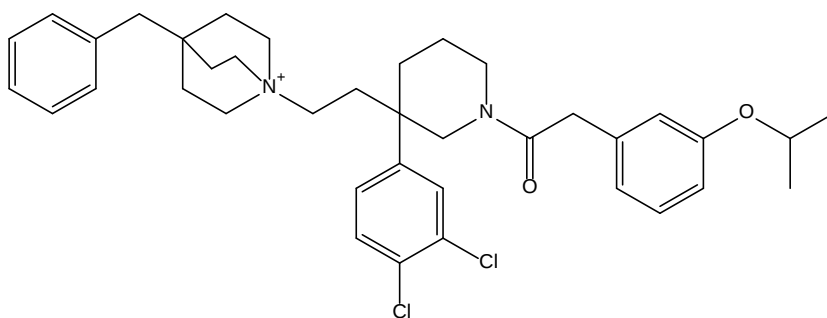
5

hh. El compuesto siguiente, descrito en el documento EP512901,

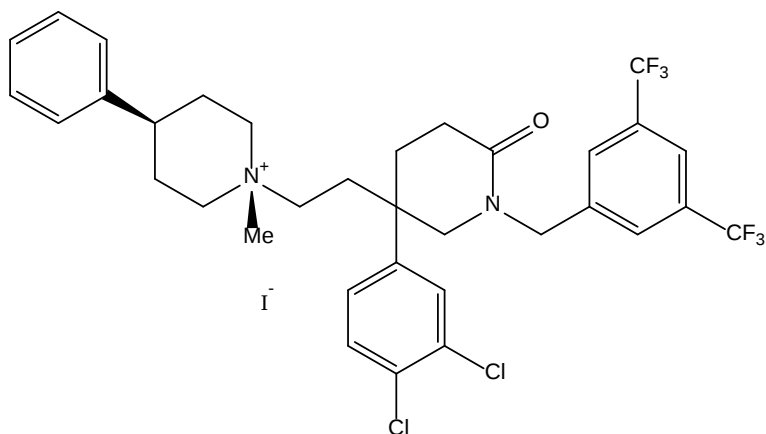


10

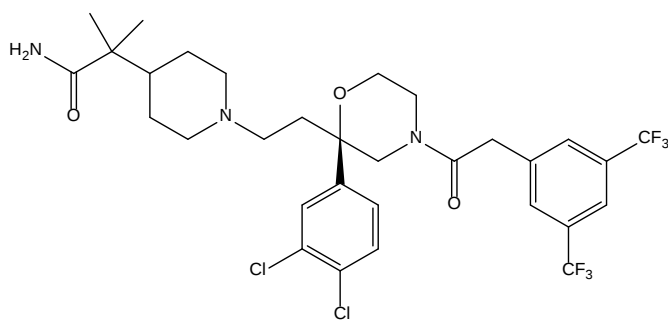
ii. Nolpitantium, SR140333 descrito en el documento EP512901



15 jj. El compuesto siguiente, descrito en el documento WO9526338,

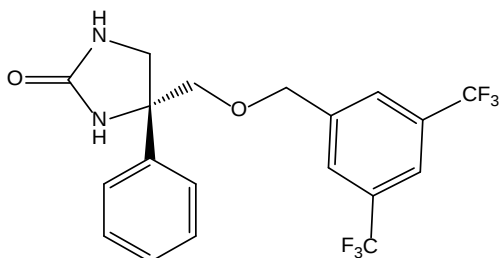


kk. SSR240600, descrito en el documento WO00068292,



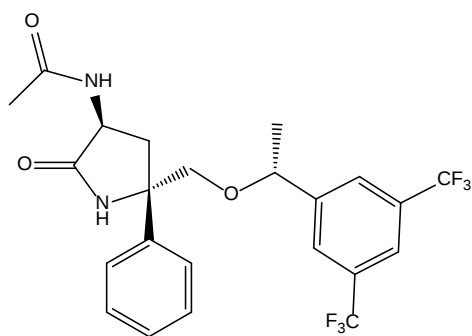
5

ll. SCH388714 descrito en el documento WO06065654,

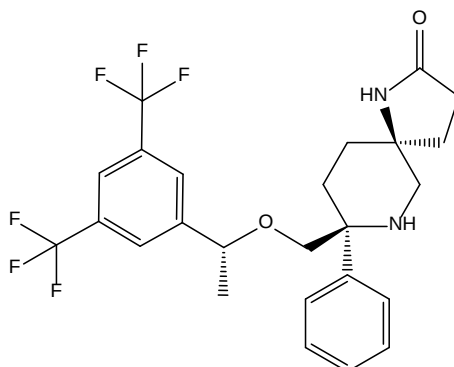


10

mm. El compuesto siguiente, descrito en el documento Paliwal S y col., Bioorg Med Chem Lett 2008; 18:4168-71,

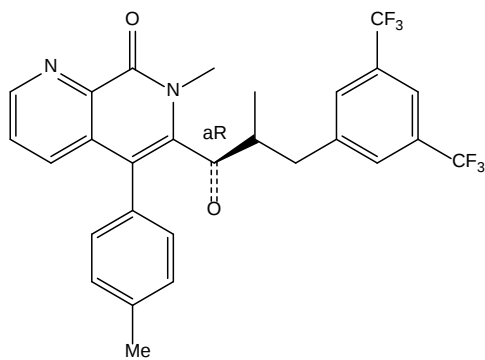


15 nn. Rolapitant, descrito en el documento WO03051840,

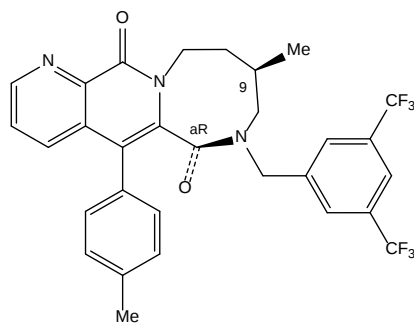


oo. El compuesto siguiente, descrito en el documento EP566069,

5

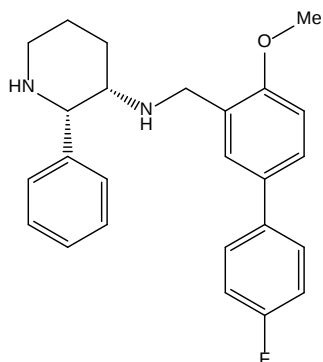


pp. TAK-637, descrito en el documento JP10259184,

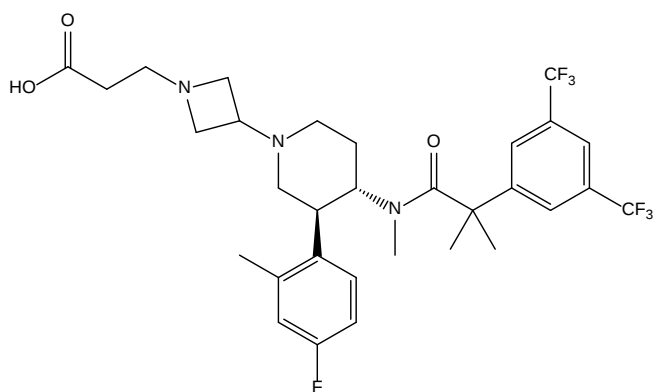


10

qq. El compuesto siguiente, descrito en el documento JP2004002334,

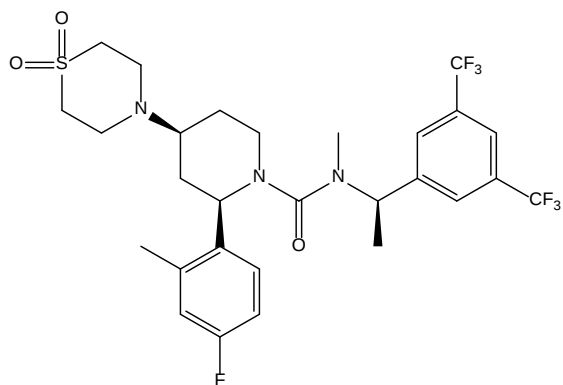


rr. El compuesto siguiente, descrito en los documentos JP2007277231 y JP2008239618,



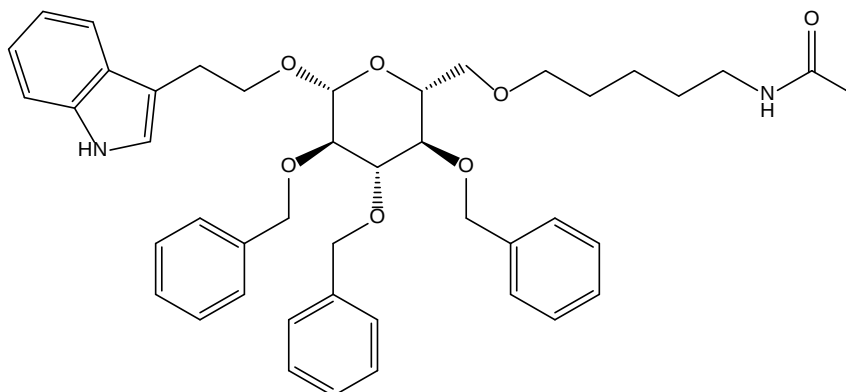
5

ss. El compuesto siguiente, descrito en los documentos JP2007277231 y JP2008239618,

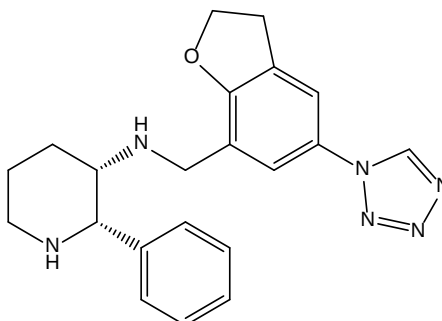


10

tt. El compuesto siguiente, descrito en los documentos WO9317032 y WO9511686,

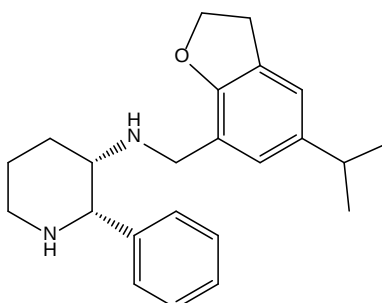


uu. El compuesto siguiente, descrito en los documentos WO9630367 y WO01025233,



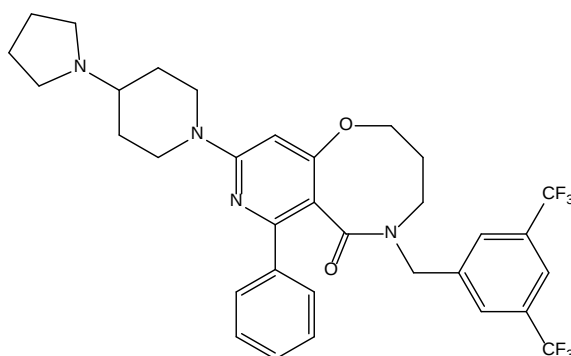
5

vv. HSP117, descrito en los documentos WO9630367 y WO01025233,

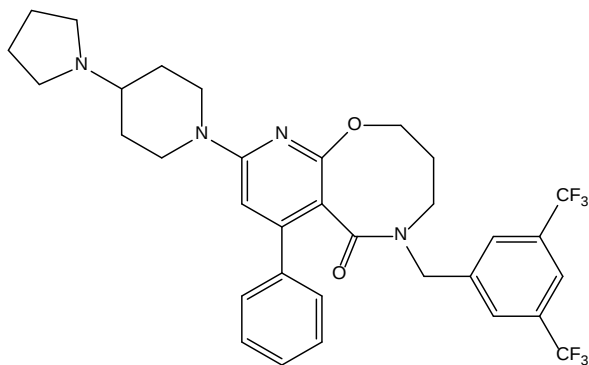


10

ww. El compuesto siguiente, descrito en Set S, y col. Bioorg Med Chem ILKett 2005; 15:1479-84 y en el documento WO03062245,

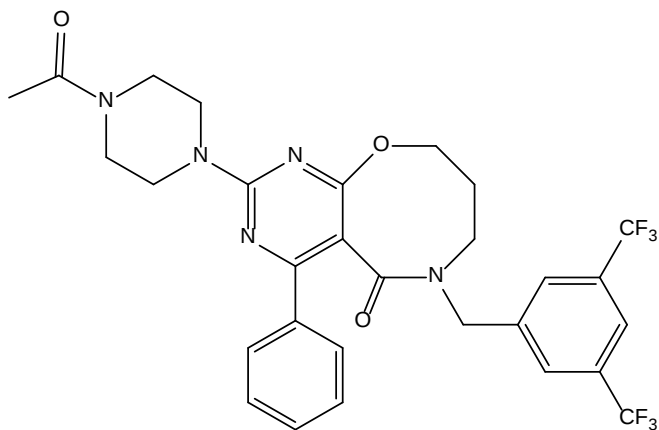


xx. El compuesto siguiente, descrito en Seto S, y col. Bioorg Med Chem Lett 2005; 15:1479-84 y en el documento WO03062245,



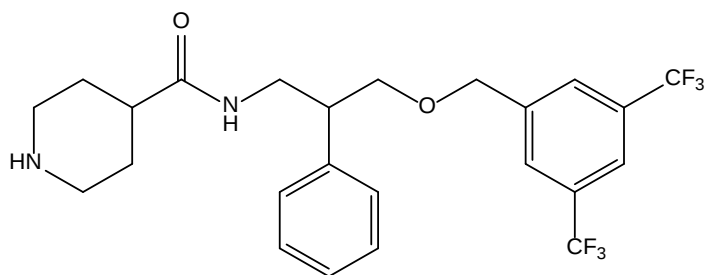
5

yy. El compuesto siguiente, KRP-103, descrito en los documentos WO03062245y WO05019225,

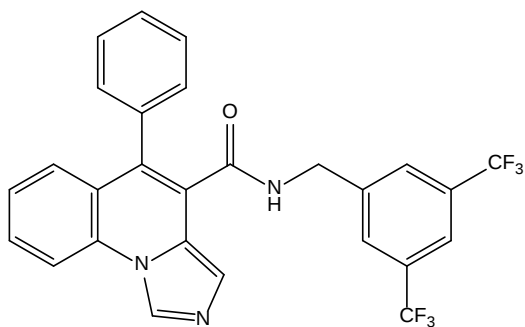


10

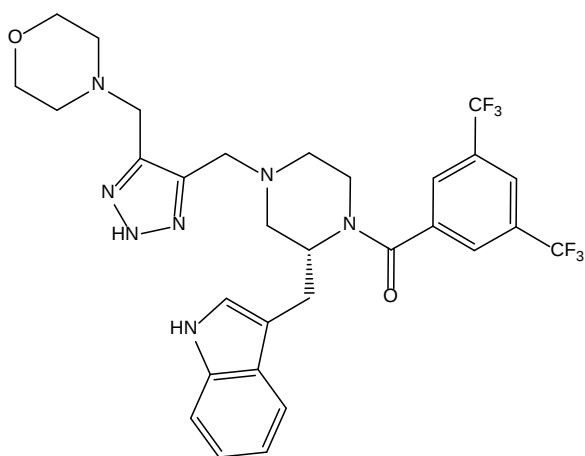
zz. El compuesto siguiente, descrito en el documento WO06106727,



15 aaa. El compuesto siguiente, descrito en el documento WO07074491,

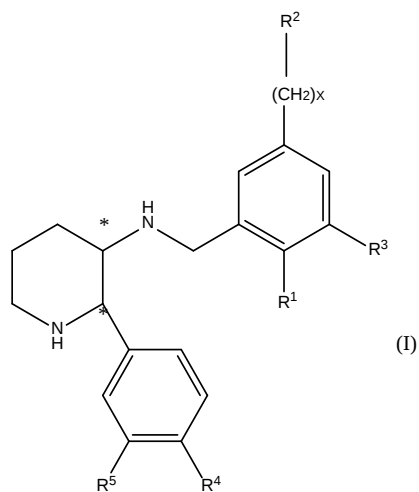


bbb. SLV317, descrito en el documento US20020065276,



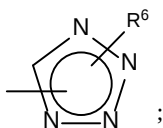
5

ccc. Los compuestos de fórmula I, descritos en el documento WO9508549,



10

donde R^1 es un grupo alcoxi C1-4;
 R^2 es



R³ es un átomo de hidrógeno o halógeno;

R⁴ y R⁵ pueden representar cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alcoxi C1-4 o trifluorometilo;

R⁶ es un átomo de hidrógeno un grupo fenilo, NR⁷R⁸, CH₂C(=O)CF₃ o trifluorometilo;

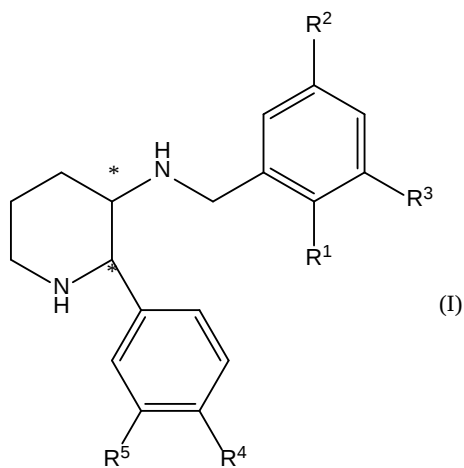
R⁷ y R⁸ pueden representar cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo;

x representa cero o 1;

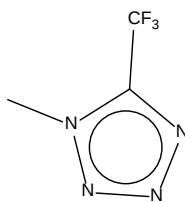
n representa cero, 1 o 2;

m representa cero o 1.

ddd. Los compuestos de fórmula II, descritos en el documento WO9629326,



15 donde R¹ es un grupo alcoxi C2-4;
R² es

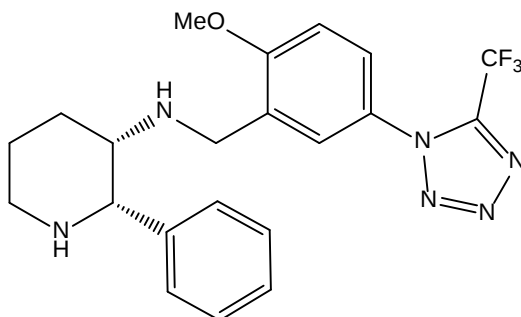


20 R³ es un átomo de hidrógeno o halógeno;

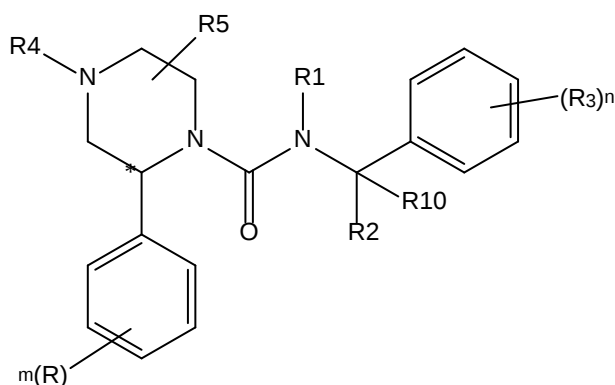
R⁴ y R⁵ pueden cada uno representar, independientemente, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo trifluorometilo;

incluyendo Vofopitant, (2S,3S)-N-[[2-metoxi-5-[5-(trifluorometil)tetrazol-1-il]fenil]metil]-2-fenilpiperidin-3-amina, descrito en el documento WO9629326,

25



eee. Los compuestos de fórmula III, tal y como se describen en el documento WO01025219,



5

donde:

R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4;

10 R2 representa hidrógeno, un grupo alquilo C -4, alqueno C- o cicloalquilo C3 7; o R1 y R2 junto con un átomo de nitrógeno y carbono al que están unidos, respectivamente, representan un grupo heterocíclico de 5-6 miembros;

R3 representa un grupo trifluorometilo, alquilo C1 4, alcoxi C1 4, trifluorometoxi o halógeno;

R4 representa hidrógeno, un grupo (CH2) qR7 o un grupo (CH2) rCO (CH2) pR7;

R5 representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-4 o un grupo COR6;

15 R6 representa hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

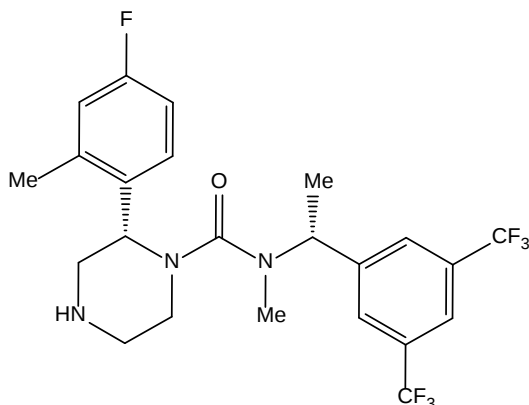
R7 representa hidrógeno, hidroxilo o NR8R9, donde R8 y R9 representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por hidroxilo o amino;

20 R10 representa hidrógeno;

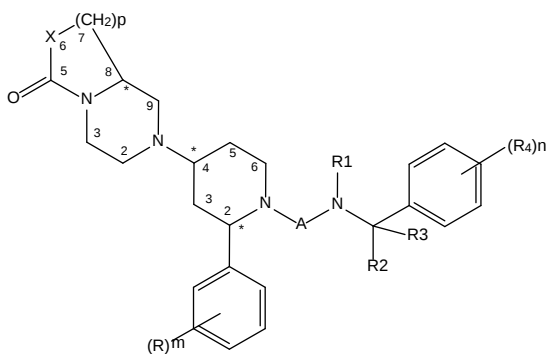
m es cero o un número entero de 1 a 3; n es cero o un número entero de 1 a 3;

tanto p como r son, independientemente, cero o un número entero de 1 a 4; q es un número entero de 1 a 4; incluyendo Vestipitant, (2S)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida, descrito en el documento WO01025219

25



fff. Compuestos de fórmula IV, descritos en el documento WO03066635,



5

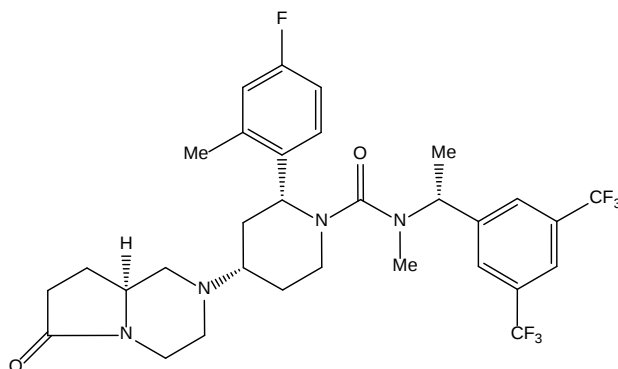
donde

R representa un halógeno o un alquilo C1-4; R1 representa alquilo C1-4; R2 o R3 representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C1-4; R4 representa trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi o halógeno; Rs representa hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7; R6 es hidrógeno y R7 es un radical de fórmula (W); o R6 es un radical de fórmula (W) y R7 es hidrógeno; X representa CH₂, NRs u O; Y representa nitrógeno y Z es CH o Y representa CH y Z es nitrógeno; A representa C (O) o S (O) q, con la condición de que cuando Y es nitrógeno y Z es CH, A no es S (O) q; m es cero o un número entero de 1 a 3; n es un número entero de 1 a 3; p y q son, independientemente, números enteros de 1 a 2;

15 incluyendo los compuestos siguientes, denominados:

Orvepitant (GW823296): (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-[(8aS)-6-oxohexahidro-1H-pirroló-[1,2-a]pirazin-2-il]piperidina-1-carboxamida; alternativamente identificado como maleato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-

20



(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidropirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)piperidina-1-carboxílico;

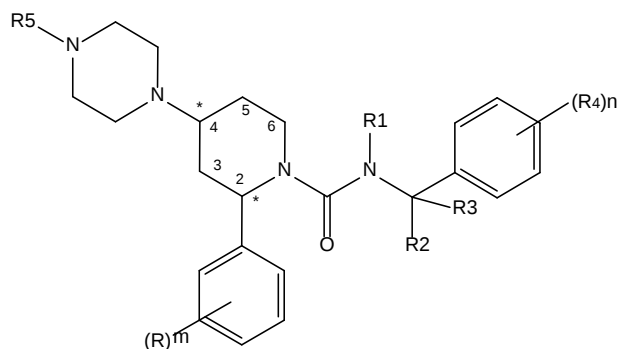
[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidropirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)piperidina-1-carboxílico;

5 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(6-oxo-hexahidropirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)piperidina-2-carboxílico;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidropirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)piperidina-1-carboxílico;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidropirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)piperidina-1-carboxílico;

ggg. Los compuestos de fórmula V, tal y como se describen en



15 donde R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4;

R1 representa un grupo alquilo C1-4;

R2 representa hidrógeno o un grupo alquilo C1-4;

R3 representa hidrógeno o un grupo alquilo C1-4;

R4 representa un grupo trifluorometilo;

20 R5 representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-4 o C (O) R6;

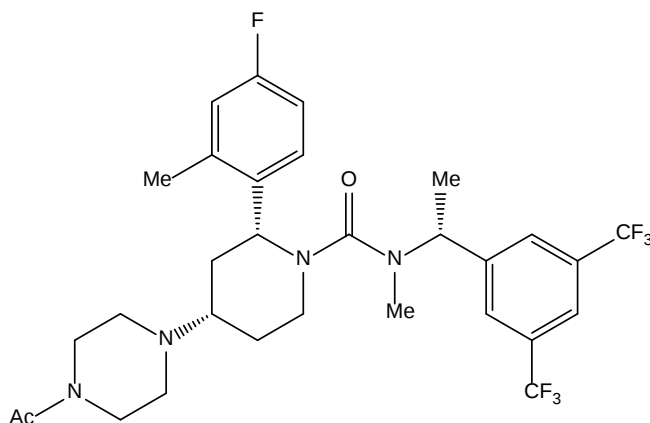
R6 representa alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, NH (alquilo C1-4) o N (alquilo C1-4) 2;

m es cero o un número entero de 1 a 3; n es un número entero de 1 a 3;

incluyendo los compuestos siguientes, denominados:

Casopitant, (2S,4S)-4-(4-acetil-1-piperazinil)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-

25 1-piperidinacarboxamida,

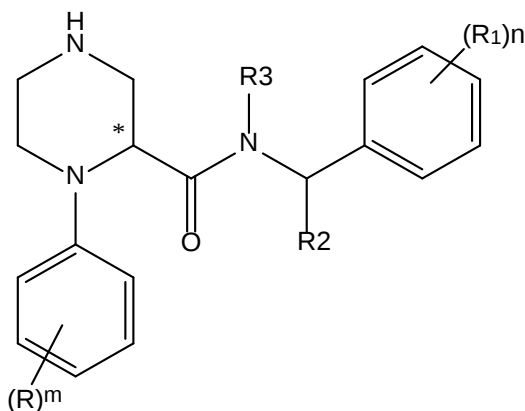


[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(R)-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;

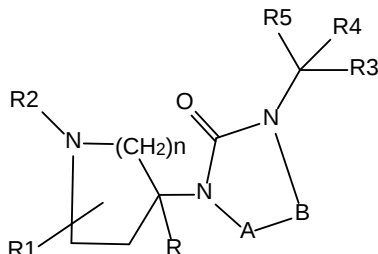
- (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 4-(S)-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 4-(R)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
- 5 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(R,S)-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-piperazin-1-il-piperidina-1-carboxílico;
 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(R,S)-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;
- 10 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-(4-ciclopropanoil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(R)-(4-ciclopropanoil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
- 15 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-[4-(2-metilpropanoil)-piperazin-1-il]-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(R)-[4-(2-metilpropanoil)-piperazin-1-il]-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
- 20 dimetilamida del ácido 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilcarbamoil]-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]piperazina-1-carboxílico;
 metilamida del ácido 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilcarbamoil]-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]-1-carboxílico;
 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilcarbamoil]-2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]piperazina;
- 25 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(R)-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxílico;
- hhh. Los compuestos de fórmula VI, tal y como se describen en el documento WO03015784



30

- donde R representa halógeno, alquilo C1-4, trifluorometoxi o trifluorometilo;
 R1 es trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, halógeno o trifluorometoxi;
 R2 es hidrógeno, alquilo C1-4 o alqueno C2-6;
- 35 R3 representa hidrógeno o alquilo C1-4;
 n y m son, independientemente, 0 o un número entero de 1 a 3;
 incluyendo los compuestos siguientes, denominados:
- (+/-) (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 (+/-) (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
- 40 (+/-) [1-(3,5-diclorofenil)etil]metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 (+/-) (3,5-diclorobencil)-(+/-)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 (+/-) (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 (+/-) (3,4-dibromobencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
- 45 (+/-) (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 (+/-) (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 (+) (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;

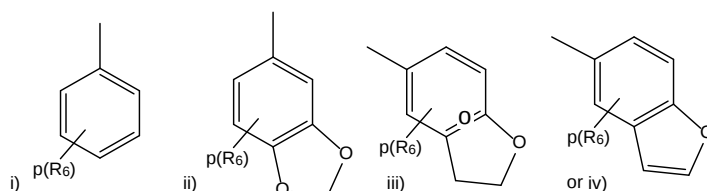
(-) (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-carboxílico;
 iii. Los compuestos de fórmula VII, tal y como se describen en el documento WO2005121122,



5

donde:

R representa un grupo seleccionado de entre:



10

donde R es halógeno, ciano, alquilo C1-4 o trifluorometilo y p es 2 o 3, o R6 es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi o trifluorometilo y p es 0 o 1;

R1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alqueno C2-4, alquilo C1.4 opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C1-4;

15

R2 representa hidrógeno o (CH2)qR7;

R3 y R4 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C1.4;

R5 representa:

fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno, S(O)r alquilo C1-4 o un fenilo sustituido por un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o S(O)r alquilo C1-4;

20

naftilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno, S(O)r alquilo C1-4; un grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4,

25

ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o S(O)r alquilo C1-4;

R5 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o S(O)r alquilo C1-4;

30

R7 es hidrógeno, cicloalquilo C3-7, alcoxi C1.4, amina, alquilamina C-1.4, (alquilo C-1.4)2amina, OC(O)NR8R9 o C(O)NR8R9;

R8 y R9 representan, independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7;

•A-B es un radical bivalente de fórmula (v), (vi) o (vii)

35

(v)

-CH=C(R11)-

(vi)

-C(R10)=CH- o

(vii)

-C(R^A)(R10)-C(Ri1)(R-1a)-

40

donde R10, R11, R12 y R13 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4; •

n es 1 o 2;

q es un número entero de 1 a 4;

r es 1 o 2

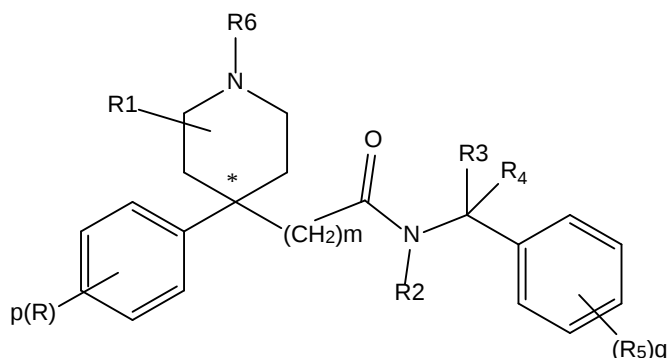
incluyendo los compuestos siguientes, denominados:

45

1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;

1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;

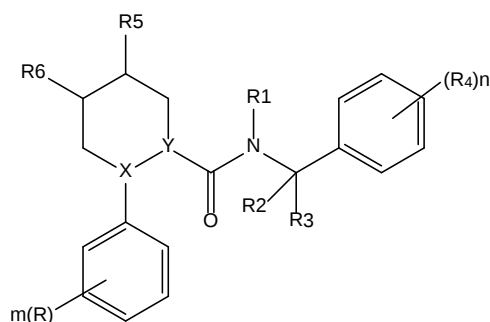
- 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 1-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-1,5-imidazol-2-ona;
 1-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 1-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 5 1-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-imidazolidinona;
 4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-2-naftalenocarbonitrilo; 7-fluoro-4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-2-naftalenocarbonitrilo;
 6-fluoro-4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-2-naftalenocarbonitrilo;
 10 1-[(3-cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 j. Un compuesto de fórmula VIII, tal y como se describe en el documento WO2004/005256.



- 15 donde:
 R representa halógeno, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R1 representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C3-7, hidroxi, nitro, ciano o alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C1-4;
 R2 representa hidrógeno o alquilo C1-4;
 20 R3 y R4 representan, independientemente, hidrógeno, ciano, alquilo C1-4 o R3 junto con R4 representa cicloalquilo C3-7;
 R5 representa trifluorometilo, S(O)t alquilo C1-4, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o ciano; R6 representa hidrógeno o (CH2) rR7;
 R7 representa hidrógeno, cicloalquilo C3-7, NH (alquilo C1-4 O alcoxi C1-4), NH(alquilo C1-4), NH(alquilo C1-4)2,
 25 OC(O) NR9R8, NRBC(O)5R9 o C(O) NR8R9 ;
 R8 y R9 representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C37;
 m representa cero o un número entero de 1 a 4;
 n representa 1 o 2;
 p es cero o un número entero de 1 a 3;
 30 q es un número entero de 1 a 3;
 r es un número entero de 1 a 4; tis0, 1 o 2; con la condición de que cuando m es 0, p es 2, q, r y n representan 1, R1, R2, R3, R4, R5 y R7 son hidrógeno y R es cloro, R5 no es yodo, incluyendo los compuestos siguientes, denominados:
 N-(3,5-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 35 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metilamida del ácido 4-(4-fluorofenil)piperidina-4-carboxílico;
 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 4-(4-clorofenil)piperidina-4-carboxílico;
 (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 4-(4-fluorofenil)piperidina-4-carboxílico;
 N-(3,5-bis-trifluorometil)bencil-2-[(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-diclorobencil)-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 40 N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-2-[4-(4-fluorofenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-diclorobencil)-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 45 N-(3,5-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-dibromobencil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-(3,5-dibromobencil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;

- N-(3,5-dibromobencil)-2-(4-fenilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 N-(3,5-dibromobencil)-2-(4-fenil-1-metilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 5 N-[1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida; N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-(4-fenilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 10 N-[1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-(4-fenil-1-metilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-(4-fenilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-(4-fenil-1-metilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 15 N-[(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-[2-(metiloxi)etil]-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 20 N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinil]acetamida;
 N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]acetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-N-metil-2-[4-(2-metilfenil)-4-piperidinil]acetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-N-metil-2-[1-metil-4-(2-metilfenil)-4-piperidinil]acetamida;
 25 N-[(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)-1-metiletil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)-1-metiletil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 30 N-[1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 2-[1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-[(3,5-dibromofenil)etil]-N-metilacetamida;
 2-[4-{2-[(3,5-dibromofenil)etil](metil)amino}-2-oxoetil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil]-N,N-dimetilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[1-etil-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)hexahidro-1H-azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 35 N-[1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilhexahidro-1H-azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)hexahidro-1H-azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilhexahidro-1H-azepin-4-il]-N-metilacetamida;
 N[(3-bromo-5-cianofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N[(3-bromo-5-cianofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 40 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-N-metil-2-[4-{3-(trifluorometil)-fenil}-4-piperidinil]acetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-N-metil-2-[1-metil-4-{3-(trifluorometil)fenil}-4-piperidinil]acetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(3,4-dimetilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(3-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 45 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(3,4-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 50 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(3-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-N-metilacetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-N-metilacetamida;
 55 2-[4-(3-clorofenil)-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-N-metilacetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-N-metilacetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-4-piperidinil]-N-[(3,5-dibromofenil)etil]-N-metilacetamida; N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 60 N-[(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;

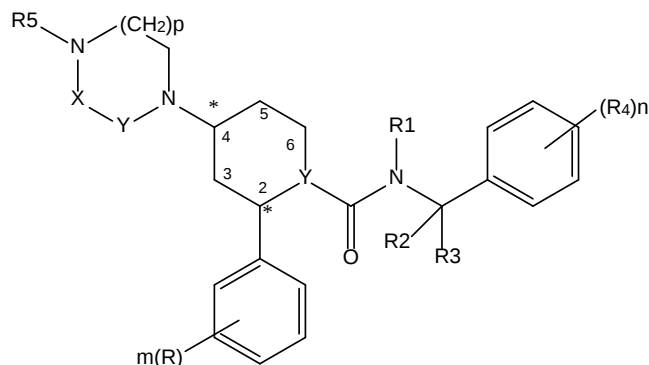
- N-[(3,5-dibromofenil)metil]-2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)metil]-2-[4-(3-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)metil]-2-[4-(3,4-difluorofenil)-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 N-[(3,5-dibromofenil)metil]-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida;
 5 2-[4-(4-cianofenil)-4-piperidinil]-N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-N-metilacetamida;
 [N-(3,5-dibromobencil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(S)-1-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida (enantiómero 1);
 N-[1-(3,5-dibromofenil)etil]-2-(1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (enantiómero 1);
 10 N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il]-N-metilacetamida (enantiómero 1);
 kkk. Los compuestos de fórmula IX, tal y como se describen en el documento WO2003066589,



15 donde:

- R representa halógeno o alquilo C1-4;
 R1 representa hidrógeno o alquilo C1-4;
 R2 representa hidrógeno, alquilo C1-4 o R2 junto con R3 representan cicloalquilo C3-7;
 R3 representa hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7 o alqueno C3-6; o R1 y R3 junto con un átomo de nitrógeno
 20 y carbono al que están unidos, respectivamente, representan un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros;
 R4 representa trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi o halógeno; R5 es hidrógeno y R6 es NR7R8
 o R5 es NR8R9 y R6 es hidrógeno;
 R7 representa hidrógeno o alquilo C1-4, o R7 y R8 junto con nitrógeno al que están unidos son un grupo
 heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene oxígeno;
 25 R8 representa hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C3-7, (CH₂)_pC(O)NR₁₀R₁₁, un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7
 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno y opcionalmente
 sustituido por alquilo C1-4, S(O)₂ alquilo C1-4 o C(O) alquilo C1-4, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene
 de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno y opcionalmente sustituido por alquilo C1-
 4, S(O)₂ alquilo C1-4 o C(O) C1-4, o R8 representa un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 3
 30 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido por alquilo C1-4, S(O)₂ alquilo C1-4 o C(O) alquilo C1-4; o R8 es un
 grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de entre flúor, fenilo
 (opcionalmente sustituido por alquilo C1-4, C(O) alquilo C1-4 o halógeno), =O, cicloalquilo C3-7, hidroxilo, amino,
 dimetilamino, aminocarbonilo, alcoxi C1-4 o trifluorometilo; R9 es hidrógeno, alquilo C1-4 o R9 y R8 junto con
 nitrógeno al que están unidos son un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro
 35 heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre y nitrógeno y opcionalmente sustituido por uno o dos grupos
 seleccionados de entre alquilo C1-4, =O, S(O)₂ alquilo C1-4 C(O) cicloalquilo C3-7 o C(O) alquilo C1-4; R₁₀ y R₁₁
 son, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C1-4;
 X representa un átomo de nitrógeno e Y es CH o X representa CH e Y es nitrógeno;
 m es cero o un número entero de 1 a 3;
 40 n es un número entero de 1 a 3; p es cero, 1 o 2;
 clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-dimetilamino-2-(R)-(4-fluoro-2-
 metilfenil)piperidina-1-carboxílico
 clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 4-(S)-dimetilamino-2-(R)-(4-fluoro-2-
 metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
 45 clorhidrato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 4-(S)-(2-fluoroetil)amino-2-(R)-(4-fluoro-2-
 metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
 clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 4-(S)-(2-fluoroetilamino)-2-(R)-(4-fluoro-2-
 metilfenil)piperidina-1-carboxílico;
 III. Los compuestos de fórmula X, tal y como se describen en el documento WO2003/066621,

50



donde:

R representa halógeno o alquilo C1-4;

5 R1 representa hidrógeno o alquilo C1-4;

R2 representa hidrógeno o alquilo C1-4;

R3 representa hidrógeno o alquilo C1-4;

R4 representa trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi o halógeno;

R5 representa hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, C(O)R6 o S(O)2R6 ;

10 R6 representa alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7;

m es cero o un número entero de 1 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 1 a 2; X e Y son, independientemente, C(O) o CH2; con la condición de que i) X e Y no son ambos C(O) y ii) cuando X e Y son ambos CH2 y p es 1, R5 no es hidrógeno, alquilo C1-4 o C(O)R6;

15 incluyendo los compuestos siguientes, denominados:

(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(R)-(3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

20 1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(R)-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

25 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido (2-fluoro-2-metilfenil)-4-(R)-(2-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(2-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

30 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(2-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(2-oxo-4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico; [1-(R)-(3, 5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

35 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico; 1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(R)-(4-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

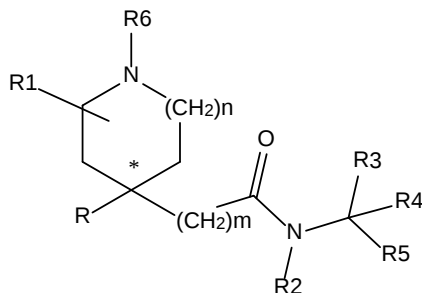
1-(3,5-Bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(4-ciclopropil-3-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico; 1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(1-

40 metanosulfonilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico;

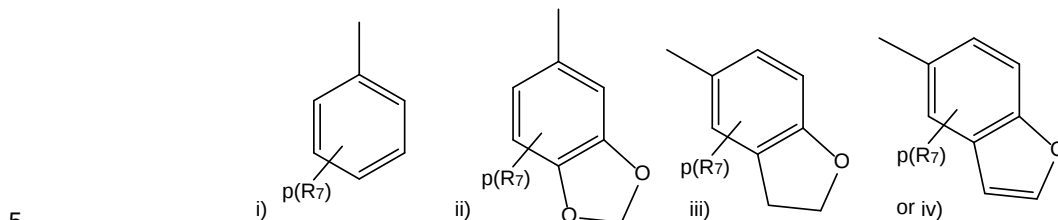
1-[(R)-(3, 5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-(1-

metanosulfonilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxílico.

mmm. Los compuestos de fórmula XI, tal y como se describen en el documento WO2004/099143,



donde R representa un radical seleccionado de entre



donde R7 es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometilo o trifluorometoxi; p es un número entero de 0 a 3;

10 R1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alqueno C2-4, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C1-4;

R2 representa hidrógeno o alquilo C1-4;

R3 y R4 representan, independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o R3 junto con R4 representan cicloalquilo C3-7;

15 R5 representa: fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o (SO)r alquilo C1-4, naftilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o (SO)r alquilo C1-4, un grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o (SO)r alquilo C1-4 o R5 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alquilo C1-4, trifluorometoxi, halógeno o (SO)r alquilo C1-4;

20 R6 representa hidrógeno o (CH2)qR8 ;

R8 representa hidrógeno, cicloalquilo C3-7, alcoxi C1-4, amina, alquilamina C1-4, (alquilo C1-4)2amina, OC(O)NR9R10 o C(O)NR9R10 ;

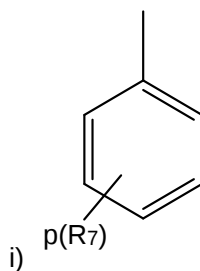
R9 y R10 representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7;

25 m representa cero o 1;

n es 1 o 2 ;

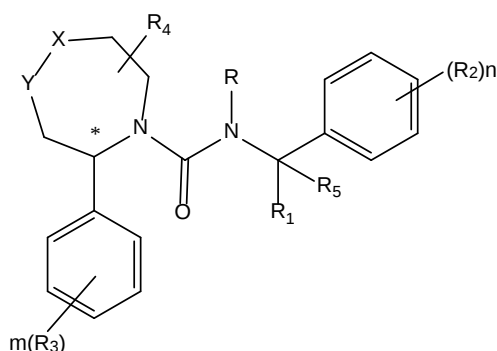
q es un número entero de 1 a 4;

30 r es 1 o 2; con la condición de que cuando R5 es fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de trifluorometilo, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o (SO) r alquilo C1-4, R no es el radical i)



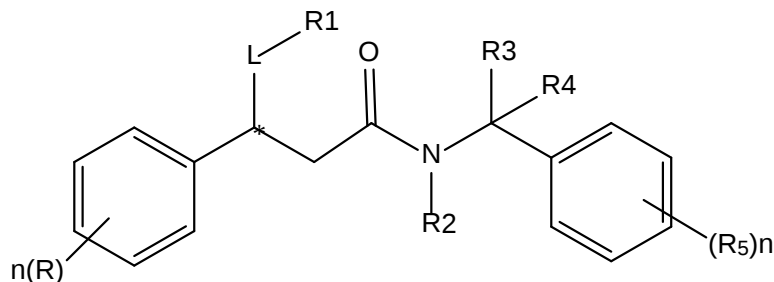
incluyendo los compuestos siguientes, denominados:

- N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1);
 N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 1);
 N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metil-2-(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)acetamida (Enantiómero 2);
 2-[4-(1-benzofuran-5-il)-1-metil-4-piperidinil]-N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metilacetamida (Enantiómero 1); N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-N-metil-2-[1-metil-4-[4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil]acetamida (Enantiómero 1);
 N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-4-piperidinil]-N-metilacetamida (isómero syn 2, enantiómero de cadena 1);
 N-[1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-(1,2-dimetil-4-fenil-4-piperidinil)-N-metilacetamida (isómero syn 2, enantiómero de cadena 1);
 nnn. Los compuestos de fórmula XII, tal y como se describen en el documento WO2002/081457,



donde

- 15 R representa hidrógeno o alquilo C1-4;
 R1 representa hidrógeno o alquilo C1-4;
 R2 representa trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi o halógeno;
 R3 representa halógeno o alquilo C1-4;
 R4 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o C(O)R6;
 20 R5 representa hidrógeno, alquilo C1-4 o R5 junto con el R1 representa cicloalquilo C3-7;
 R6 representa hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno;
 m o n son independientemente cero o un número entero de 1 a 3;
 25 X e Y son independientemente NR7 o metileno;
 R7 representa hidrógeno, alquilo C 1-4 o cicloalquilo C3-7; con la condición de que cuando X es NR7, Y es metileno y cuando X es metileno, Y es NR7;
 incluyendo los compuestos siguientes, denominados:
 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 30 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 35 [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 (3-cloro-4-fluorobencil)metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 (2,5-diclorobencil)metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 2-(S)-(4-fluorofenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 40 (3,5-bis-trifluorometilbencil)metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluorofenil)-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 (3,5-diclorobencil)metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)etil]metilamida del ácido 7-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-[1,4]-diazepan-1-carboxílico;
 45 ooo. Los compuestos de fórmula XIII, tal y como se describen en el documento WO2004/005255,



donde

R representa halógeno, alquilo C1-4, ciano, alcoxi C1-4, trifluorometilo o trifluorometoxi;

- 5 R1 representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, o R1 representa un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros o el grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de entre (CH₂)_pR₆, donde p
- 10 es cero o un número entero de 1 a 4 y R₆ se selecciona de entre: halógeno, alcoxi C1-4, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alcoxi C1-4, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, carboxi, NH(alquilo C1-4), N(alquilo C1-4) 2 NH(cicloalquilo C3-7), N(alquilo C1-4) (cicloalquilo C3-7); NH(alquilo C1-4 O alcoxi C1-4), OC(O)NR₇R₈, NR₈C(O)R₇ o C (O)NR₇R₈;
- R2 representa hidrógeno o alquilo C1-4;
- 15 R3 y R4 representan, independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o R3 junto con R4 representa cicloalquilo C3-7; R5 representa trifluorometilo, S(O)_q alquilo C1-4, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometoxi, halógeno o ciano; R7 y R8 representan, independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o cicloalquilo C3-7;
- L es un enlace sencillo o doble; n es un número entero de 1 a 3; m es cero o un número entero de 1 a 3; q es cero o un número entero de 1 a 2; con la condición de que a) cuando L es un doble enlace, R1 no es un grupo heteroarilo
- 20 de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno; b) el grupo R1 está unido al átomo de carbono mostrado como * por medio de un átomo de carbono; y c) cuando el heteroátomo contenido en el grupo R1 está sustituido, p no es cero;
- incluyendo los compuestos siguientes, denominados:
- 25 N- (3,5-bis-trifluorometilbencil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-piperidin-4-il-propionamida;
N- (3,5-diclorobencil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-piperidin-4-il-propionamida;
N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-piperidin-4-il-propionamida;
N-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-propionamida;
N-(3,5-diclorobencil)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-4-il)-N-metilpropionamida;
- 30 N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-[1-(2-metiloetil)-4-piperidinil]propionamida;
N-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propanamida;
N-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-metiletil)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)propionamida;
N-[(3-bromo-4-(metiloetil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida;
N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida; N-[(3,4-dibromofenil)metil]-3-(4-
- 35 fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida; N-[(3-fluoro-2-metilfenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida;
N-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida;
N-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
N-[(3,5-dibromofenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
- 40 N-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
N-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
N-[(3,5-dibromofenil)metil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
N-[(3,5-dibromofenil)metil]-3-(3,4-diclorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
- 45 3-(4-clorofenil)-N-[(3,5-dibromofenil)metil]-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida;
N-[(3, 5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(3-piperidinilideno)propionamida;
N-[(3,5-dibromofenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinilideno)propionamida;
N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)propionamida;
N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)propionamida;
- 50 N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(3-pirrolidinil)propionamida;
N-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-3-(3-fluoro-3-piperidinil)-N-metilpropionamida;

- N-{-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(2-morfolinil)propionamida;
 N-{-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(3-piperidinil)propionamida;
 N-{-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piridinil)propionamida;
 N-{-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida (diastereoisómero 1);
 5 N-{-{(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-3-(4-fluorofenil)-N-metil-3-(4-piperidinil)propionamida (diastereoisómero 2);
 N-{-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-3-(4-fluorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida
 (diastereoisómero 1);
 N-{-{(3,5-dibromofenil)metil}-3-(4-fluorofenil)-3-(4-fluoro-4-piperidinil)-N-metilpropionamida (enantiómero 2);
 N-{-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-3-(4-fluorofenil)-3-(3-fluoro-3-piperidinil)-N-metilpropionamida (diastereoisómero
 10 A);
 y los compuestos antagonistas del NK-1 desvelados en las siguientes solicitudes de patente: WO9817660;
 US5929094, US5877191, WO00056727, WO04009573, WO00051984, WO01087838, WO02102372, WO02024629,
 US20050165083, WO06060346, WO06065711, WO07075528, WO06060390, WO07136570 y WO09002770.
- 15 Los antagonistas del NK-1 de la invención, tal y como se definen en las reivindicaciones, son aprepitant, fosaprepitant, befetupitant y lanepitant, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De acuerdo con la invención, los antagonistas del NK-1 se pueden emplear opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, incluyendo las sales de los grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos antagonistas del NK-1 de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de tipo clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido,
 20 isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Las sales básicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y dietanolamina.
- 25 Opcionalmente, un antagonista del NK-1 se puede proporcionar en forma de un profármaco, es decir, un precursor de un antagonista del NK-1 que se convierte in vivo en una forma activa o más activa ("el compuesto original") mediante procesos metabólicos u otra forma de descomposición química (por ejemplo, hidrólisis). Los profármacos se pueden emplear convenientemente en composiciones, métodos y usos cuando son más solubles que el
 30 compuesto original. Algunos profármacos de los antagonistas del NK-1 contienen uno o más grupos fosfato, que no posee el compuesto original, que ayudan a la solubilidad en agua.

Composiciones farmacéuticas y formulaciones

- 35 Los antagonistas del NK-1 de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por una vía conveniente, sin embargo, la vía de administración definida es por vía tópica a la córnea. La invención proporciona el uso de antagonistas del NK-1 para la producción de una preparación oftálmica para administración ocular tópica para la terapia y/o profilaxis de la neovascularización corneal. La invención proporciona un método de prevención y tratamiento de la neovascularización corneal mediante administración local (por ejemplo, de una composición
 40 oftálmica) a la córnea de un antagonista del NK-1. La presente invención proporciona una composición formulada para aplicación tópica sobre un área local, superficial y restringida del ojo y/o los anexos del ojo que comprende un antagonista del NK-1, opcionalmente junto con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables (tales como diluyentes o vehículos).
- 45 Las composiciones oftálmicas de la invención están en forma de solución, emulsión o suspensión (colirio), ungüento, gel, aerosol, niebla o linimento, junto con un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, tolerado por el ojo y compatible con el principio activo. También están dentro del alcance de la presente invención las vías de administración oftálmica de liberación retardada, por ejemplo, en forma de insertos oculares erosionables o sistemas de "depósito" de membrana polimérica, para colocar en el saco conjuntival o en lentes de contacto.
- 50 Las composiciones oftálmicas de la invención se administran tópicamente, por ejemplo, la composición se libera y entra directamente en contacto con el ojo y/o los anexos del ojo.
- La composición y las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen al menos un antagonista
 55 del NK-1 se pueden preparar mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo, tal y como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pa.

- En una forma de realización, la composición se formula de tal forma que es un líquido que comprende al menos un
 60 antagonista del NK-1 en solución o en suspensión. La composición se puede formular en cualquier forma líquida

adecuada para su aplicación tópica, tal como gotas oculares, lágrimas artificiales, lavados oculares o lentes de contacto adsorbentes que comprenden un vehículo líquido tal como un éter de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa).

El líquido puede ser cualquier líquido útil, sin embargo, frecuentemente se prefiere que el líquido sea un líquido acuoso. Es aún más preferible que el líquido sea estéril. La esterilidad se puede conferir mediante cualquier método convencional, por ejemplo, filtración, irradiación, calentamiento o llevando a cabo el proceso de fabricación en condiciones asépticas.

El líquido puede comprender uno o más vehículos lipófilos.

En una forma de realización de la presente invención, la composición se formula en forma de ungüento. Como componentes del ungüento, se puede usar cualquiera de los conocidos por un experto en la materia que no tenga un efecto perjudicial sobre el área que se va a tratar y sea aplicable en la formulación de composiciones y composiciones farmacéuticas para administración ocular tópica. Por ejemplo, un vehículo puede ser un vehículo de petrolato.

En general, los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquiera de los aditivos farmacéuticamente aceptables usados convencionalmente, que se deberían seleccionar en función de la formulación específica, la vía de administración prevista, etc. Por ejemplo, los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquiera de los aditivos mencionados en Nema y col., 1997. Asimismo, el aditivo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de los aditivos aceptados en la "lista de ingredientes inactivos" de la FDA que, por ejemplo, está disponible en la dirección de internet <http://www.fda.gov/cder/drug/iig/default.htm>.

Al menos uno de los diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables puede ser un tampón. Con frecuencia, para algunos propósitos es deseable que la composición comprenda un tampón que sea capaz de tamponar una solución a un pH en el intervalo de 5 a 9, por ejemplo, de pH 5 a 6, pH 6 a 8 o pH 7 a 7,5.

Sin embargo, en otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica puede no comprender ningún tampón o solo cantidades micromolares de tampón.

Por ejemplo, el tampón se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en tampón TRIS, acetato, glutamato, lactato, maleato, tartrato, fosfato, citrato, borato, carbonato, glicinato, histidina, glicina, succinato y trietanolamina. Por tanto, el tampón puede ser K_2HPO_4 , Na_2HPO_4 o citrato sódico.

En una forma de realización preferida, el tampón es un tampón TRIS. El tampón TRIS se conoce bajo diversos otros nombres, por ejemplo, trometamina, incluyendo trometamina USP, THAM, Trizma, Trisamina, Tris amino y trometamol. La designación TRIS cubre todas las designaciones antes mencionadas.

Asimismo, el tampón se puede seleccionar, por ejemplo, de entre tampones de la USP compatibles para uso parenteral, en particular cuando la formulación farmacéutica es para uso parenteral. Por ejemplo, el tampón se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en ácidos monobásicos tales como el acético, benzoico, glucónico, glicérico y láctico; ácidos dibásicos tales como el aconítico, adípico, ascórbico, carbónico, glutámico, málico, succínico y tartárico; ácidos polibásicos tales como el cítrico y fosfórico y bases tales como amoniaco, dietanolamina, glicina, trietanolamina y TRIS.

En algunas formas de realización de la invención los aditivos farmacéuticamente aceptables comprenden un estabilizante. El estabilizante puede ser, por ejemplo, un detergente, un aminoácido, un ácido graso, un polímero, un alcohol polihídrico, un ión metálico, un agente reductor, un agente quelante o un antioxidante; sin embargo, también se puede usar en la presente invención cualquier otro estabilizante adecuado.

Por ejemplo, el estabilizante se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en poloxámeros, Tween-20, Tween-40, Tween-60, Tween-80, Brij, iones metálicos, aminoácidos, polietilenglicol, Triton y ácido ascórbico.

Asimismo, el estabilizante se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en aminoácidos tales como glicina, alanina, arginina, leucina, ácido glutámico y ácido aspártico; tensioactivos tales como polisorbato 20, polisorbato 80 y poloxámero 407; ácidos grasos tales como fosfatidilcolina, etanolamina y acetiltriptofanato; polímeros tales como polietilenglicol y polivinilpirrolidona; alcoholes polihídricos tales como sorbitol, manitol, glicerina, sucrosa, glucosa, propilenglicol, etilenglicol, lactosa y trehalosa; antioxidantes tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol y glutatión; agentes reductores tales como diversos tioles y agentes quelantes tales como sales de EDTA, ácido glutámico y ácido aspártico.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden comprender uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en sales isotónicas, sales hipertónicas, sales hipotónicas, tampones y estabilizantes. En formas de realización preferidas están presentes otros excipientes farmacéuticos tales como conservantes. En una forma de realización, dicho conservante es un parabeno tal como, pero no limitado a, parahidroxibenzoato de metilo o parahidroxibenzoato de propilo.

En algunas formas de realización de la invención los aditivos farmacéuticamente aceptables comprenden agentes mucolíticos (por ejemplo, N-acetilcisteína), ácido hialurónico, ciclodextrina y petróleo. Los compuestos ejemplares incorporados para facilitar y acelerar la liberación transdérmica de las composiciones tópicas a los tejidos anexos u oculares incluyen, pero no se limitan a, alcohol (etanol, propanol y nonanol), alcohol graso (alcohol laurílico), ácido graso (ácido valérico, ácido caproico y ácido cáprico), éster de ácido graso (miristato de isopropilo y n-hexanoato de isopropilo), éster alquílico (acetato de etilo y acetato de butilo), poliol (propilenglicol, propanodiona y hexanotriol), sulfóxido (dimetilsulfóxido y decilmetilsulfóxido), amida (urea, dimetilacetamida y derivados de la pirrolidona), tensioactivo (laurilsulfato sódico, bromuro de cetiltrimetilamonio, polaxámeros, gama Span, gama Tween, sales biliares y lecitina), terpeno (d-limoneno, alfa-terpeneol, 1,8-cineol y mentona), y alcanona (N-heptano y N-nonano). Asimismo, las composiciones administradas tópicamente comprenden agentes moduladores de la molécula de adhesión superficial entre los que se incluyen, pero no se limitan a, un antagonista de la cadherina, un antagonista de la selectina y un antagonista de la integrina.

Dispositivos de liberación de fármacos

También se describe un dispositivo de liberación de fármacos que consiste en al menos un antagonista del NK-1 y un polímero farmacéuticamente compatible. Por ejemplo, la composición se incorpora en, o se recubre sobre, dicho polímero. La composición está químicamente ligada a, o físicamente atrapada por, el polímero. El polímero es hidrofóbico o hidrofílico. El dispositivo polimérico comprende múltiples disposiciones físicas.

Entre las formas físicas ejemplares del dispositivo polimérico se incluyen, pero no se limitan a, una película, una matriz, una cámara, una esfera, una microesfera, un stent u otra estructura. El dispositivo polimérico tiene superficies internas y externas. El dispositivo tiene una o más cámaras internas. Estas cámaras contienen una o más composiciones. El dispositivo contiene polímeros de uno o más monómeros químicamente diferenciables. Las subunidades o monómeros del dispositivo polimerizan in vitro o in vivo.

En una forma de realización preferida, la descripción comprende un dispositivo que comprende un polímero y una composición bioactiva incorporada en, o sobre, dicho polímero, donde dicha composición incluye un antagonista del NK-1 y donde dicho dispositivo se implanta o inyecta en un tejido ocular superficial, un tejido anexo en contacto con un tejido ocular superficial, una cavidad ocular o anexa llena de fluido o una cavidad ocular o anexa.

Los polímeros mucoadhesivos polianiónicos naturales o semisintéticos ejemplares a partir de los cuales se forma el dispositivo incluyen, pero no se limitan a, ácido poligalacturónico, ácido hialurónico, carboximetilamilosa, carboximetilquitina, sulfato de condroitina, sulfato de heparina y mesoglicano. En una forma de realización, el dispositivo comprende una matriz polimérica biocompatible que, opcionalmente, puede ser biodegradable en parte o en su totalidad. Un hidrogel es un ejemplo de un material de matriz polimérica adecuado. Entre los ejemplos de materiales que pueden formar hidrogeles se incluyen el ácido poliláctico, el ácido poliglicólico, los polímeros PLGA, los alginatos y derivados de alginatos, la gelatina, el colágeno, la agarosa, los polisacáridos naturales y sintéticos, poliaminoácidos tales como los polipéptidos, en concreto poli(lisina), poliésteres tales como polihidroxibutirato y poli(épsilon-caprolactona), polianhídridos; polifosfacinas, poli(alcoholes vinílicos), poli(óxidos de alquileño), en concreto poli(óxidos de etileno), poli(alilaminas)(PAM), poli(acrilatos), polímeros de estireno modificados tales como poli(4-aminometil estireno), polioles plurónicos, polioxámeros, poli(ácidos urónicos), poli(vinilpirrolidona) y copolímeros de los anteriores, copolímeros de injerto incluidos. En otra forma de realización, las matrices se pueden fabricar a partir de una variedad de polímeros sintéticos y polímeros naturales tales como, pero no limitados a, colágeno, fibrina, ácido hialurónico, agarosa y geles ricos en laminina.

Un material preferido para el hidrogel es un material de alginato o alginato modificado. Las moléculas de alginato comprenden monómeros de ácido β -D-manurónico entrelazados por enlaces (I-4) (unidades M) y ácido α -L-gulurónico (unidades G) cuya proporción y distribución secuencial varían a lo largo de la cadena polimérica. Los polisacáridos de alginato son sistemas polielectrolíticos que tienen una fuerte afinidad por los cationes divalentes (por ejemplo, Ca^{+2} , Mg^{+2} , Ba^{+2}) y forman hidrogeles estables cuando son expuestos a estas moléculas. Véase Martinsen A., y col., Biotech. & Bioeng., 33 (1989) 79-89.

El dispositivo se administra tópicamente, subconjuntivamente o en el espacio epiescleral, subcutáneamente o intraductalmente. Concretamente, el dispositivo se coloca sobre, o justo debajo de, la superficie de un tejido ocular. Alternativamente, el dispositivo se coloca en el interior de un conducto o glándula lagrimal. La composición incorporada en, o sobre, el polímero se libera o difunde a partir del dispositivo.

5

En una forma de realización, la composición se incorpora en, o recubierta sobre, unas lentes de contacto o dispositivo de liberación de fármacos, desde donde una o más moléculas difunden lejos de las lentes o el dispositivo o se liberan de forma controlada en el tiempo. En esta forma de realización, la composición de las lentes de contacto permanece sobre la superficie ocular, por ejemplo, si se requieren lentes para la corrección de la visión, o las lentes de contacto se disuelven en función del tiempo a la vez que liberan la composición en los tejidos estrechamente yuxtapuestos. De forma similar, en diversas formas de realización, el dispositivo de liberación de fármacos es opcionalmente biodegradable o permanente.

10

Por ejemplo, la composición se incorpora en, o se recubre sobre, dichas lentes. La composición está químicamente ligada a, o físicamente atrapada por, el polímero de las lentes de contacto. Alternativamente, un aditivo de color está químicamente ligado a, o físicamente atrapado por, la composición polimérica que se libera a la misma velocidad que la composición del fármaco terapéutico, de tal forma que los cambios en la intensidad del aditivo de color indican cambios en la cantidad o dosis de la composición del fármaco terapéutico que permanece ligado a, o atrapado por, el polímero. Alternativamente, o además, un absorbente ultravioleta (UV) está químicamente ligado, o físicamente atrapado, en el interior del polímero de las lentes de contacto. Las lentes de contacto son hidrofóbicas o hidrofílicas.

15

20

Los materiales ejemplares usados para fabricar unas lentes hidrofóbicas con medios para liberar las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, amefocón A, amsilfocón A, aquilafocón A, arfocón A, cabufocón A, cabufocón B, carbosilfocón A, crilfocón A, crilfocón B, dimefocón A, enflufocón A, enflufocón B, erifocón A, flurofocón A, flusilfocón A, flusilfocón B, flusilfocón C, flusilfocón D, flusilfocón E, hexafocón A, hofocón A, hibufocón A, itabisfluorofocón A, itafluorofocón A, itafocón A, itafocón B, kolfocón A, kolfocón B, kolfocón C, kolfocón D, lotifocón A, lotifocón B, lotifocón C, melafocón A, migafocón A, nefocón A, nefocón B, nefocón C, onsifocón A, oprifocón A, oxiflufocón A, paflufocón B, paflufocón C, paflufocón D, paflufocón E, paflufocón F, pasifocón A, pasifocón B, pasifocón C, pasifocón D, pasifocón E, pemufocón A, porofocón A, porofocón B, roflufocón A, roflufocón B, roflufocón C, roflufocón D, roflufocón E, rosilfocón A, satafocón A, siflufocón A, silafocón A, esterafocón A, sulfocón A, sulfocón B, telafocón A, tisilfocón A, tolofocón A, trifocón A, unifocón A, vinafocón A, y wilofocón A. [144] Los materiales ejemplares usados para fabricar unas lentes hidrofílicas con medios para liberar las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, abafilcón A, acofilcón A, acofilcón B, acquaafilcón A, alofilcón A, alfafilcón A, amfilcón A, astifilcón A, atlafilcón A, balafilcón A, bisfilcón A, bufilcón A, comfilcón A, crofilcón A, ciclofilcón A, darfilcón A, deltafilcón A, deltafilcón B, dimefilcón A, droxilcón A, elastofilcón A, epsilfilcón A, esterifilcón A, etafilecón A, focofilcón A, galifilcón A, genfilcón A, govafilecón A, hefilecón A, hefilecón B, hefilecón C, hilafilecón A, hilafilecón B, hioxifilcón A, hioxifilcón B, hioxifilcón C, hidrofilcón A, lenefilcón A, licrifilcón A, licrifilcón B, lidofilcón A, lidofilcón B, lotrafilecón A, lotrafilecón B, mafilcón A, mesafilecón A, metafilecón B, mipafilecón A, nelfilcón A, netrafilecón A, ocufilecón A, ocufilecón B, C, ocufilecón D, ocufilecón E, ofilcón A, omafilecón A, oxifilcón A, pentafilecón A, perfilecón A, pevafilecón A, femfilcón A, polimacón, senofilcón A, silafilecón A, siloxifilcón A, surfilcón A, tefilcón A, tetrafilecón A, trifilcón A, vífilcón A, vífilcón B, y xilofilcón A. Composiciones de anticuerpos:

25

30

35

40

Están dentro del alcance de la invención las composiciones formuladas como gel o sustancia similar a un gel, las cremas y las emulsiones viscosas. Es preferible que dichas composiciones comprendan al menos un componente gelificante, un polímero u otro agente adecuado para mejorar la viscosidad de la composición. Como componente gelificante se puede usar cualquiera de los conocidos por un experto en la materia que no tenga un efecto perjudicial sobre el área que se va a tratar y sea aplicable en la formulación de las composiciones y composiciones farmacéuticas para administración ocular tópica. Por ejemplo, el componente gelificante se puede seleccionar de entre el grupo de: ácido acrílicos, carbómero, carboxipolimetileno, tales materiales son vendidos por B. F. Goodrich bajo la marca comercial Carbopol (por ejemplo, Carbopol 940), polietilen-polipropilenglicoles, tales materiales son vendidos por BASF bajo la marca comercial Poloxamer (por ejemplo, Poloxamer 188), un derivado de la celulosa, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilencelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, éster de ácido alginico y propilenglicol, polivinilpirrolidona, Veegum (silicato de aluminio y magnesio),

45

50

Pemulen, Simulgel (tal como Simulgel 600, Simulgel EG, y Simulgel NS), Capigel, Colafax, Plasdona y similares, y mezclas de los mismos.

55

Un gel o sustancia similar a un gel de acuerdo con la presente invención comprende, por ejemplo, menos de un 10 % p/p de agua, por ejemplo, menos de un 20 % p/p de agua, por ejemplo, al menos un 20 % p/p de agua, tal como al menos un 30 % w/w de agua, por ejemplo, al menos un 40 % p/p de agua, tal como al menos un 50 % p/p de

60

agua, por ejemplo, al menos un 75 % p/p de agua, tal como al menos un 90 % p/p de agua, por ejemplo al menos un 95 % p/p de agua. Preferentemente, dicho agua es agua desionizada.

Las sustancias similares a un gel de la invención incluyen un hidrogel, un gel coloidal formado como dispersión en agua u otro medio acuoso. Por tanto, un hidrogel se forma tras la formación de un coloide en el que una fase dispersa (el coloide) está combinada con una fase continua (es decir, agua) para producir un producto gelatinoso y viscoso, por ejemplo, un ácido silícico coagulado. Un hidrogel es una red tridimensional de cadenas de polímero hidrofílico que están entrecruzadas mediante enlaces químicos o físicos. Debido a la naturaleza hidrofílica de las cadenas poliméricas, los hidrogeles absorben agua e hinchán. El proceso de hinchamiento es el mismo que el de disolución de los polímeros hidrofílicos no entrecruzados. Por definición, el agua constituye al menos un 10 % del peso (o volumen) total de un hidrogel.

Entre los ejemplos de hidrogeles se incluyen polímeros sintéticos tales como polihidroxietilmetacrilato y alcoholes polivinílicos, poliacrilamida, poli (N-vinilpirrolidona), óxido de polietileno y poliacrilonitrilo hidrolizado química o físicamente entrecruzados. Entre los ejemplos de hidrogeles que son polímeros orgánicos se incluyen hidrogeles a base de polisacáridos covalente o iónicamente entrecruzados tales como las sales de metales polivalentes de alginato, pectina, carboximetilcelulosa, heparina, hialuronato e hidrogeles de quitina, quitosano, pululano, gelano y xantano. Los hidrogeles concretos usados en nuestro experimento fueron un compuesto de celulosa (es decir, hidroxipropilmetilcelulosa [HPMC]) y un ácido hialurónico de alto peso molecular (HA).

El ácido hialurónico es un polisacárido fabricado por diversos tejidos del cuerpo. La patente US5166331 trata la purificación de diferentes fracciones de ácido hialurónico para uso como sustituto de fluidos intraoculares y como vehículo para fármacos oftálmicos tópicos. Entre otras solicitudes de patente de Estados Unidos que tratan los usos oculares del ácido hialurónico se incluyen las de número de serie 11/859,627; 11/952,927; 10/966,764; 11/741, 366 y 11/039,192

Se conocen formulaciones de macromoléculas para uso intraocular; véase, por ejemplo, las solicitudes de patente de Estados Unidos de número de serie 11/370,301 ; 11/364,687; 60/721,600; 11/116,698 , 60/567,423y 11/695,527. Se conoce el uso de diversos agentes en un ácido hialurónico de alta viscosidad. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de Estados Unidos de número de serie 10/966,764; 11/091 ,977; 11/354,415; 60/519,237; 60/530,062y 11/695,527.

Las formulaciones de liberación sostenida para tratar la neovascularización corneal tal y como se describen en el documento WO2010048086 están dentro del alcance de la invención.

Concentración de ingrediente activo y régimen terapéutico

Las composiciones y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un antagonista del NK-1 como ingrediente activo. La concentración del antagonista del NK-1 en dichas composiciones puede variar en función del tipo de administración para el que están formuladas. Las composiciones pueden comprender de 0,1 ng/ml a 10 mg/ml, preferentemente de 100 ng/ml a 10 mg/ml, tal como de 100 µg/ml a 10 mg/ml, preferentemente de 1 mg/ml a 10 mg/ml de antagonista del NK-1.

Por consiguiente, la dosis diaria total de principio activo puede comprender de 10 ng a 100 mg, preferentemente de 100 ng a 10 mg, preferentemente de 10 µg a 10mg, preferentemente de 200 µg a 1 mg, preferentemente 200 µg de antagonista del NK-1. Las composiciones y composiciones farmacéuticas para liberación tópica ocular, de acuerdo con la presente invención, comprenden al menos un antagonista del NK-1 como ingrediente activo. Las composiciones pueden comprender del 0,01 al 50 % (peso/volumen) de antagonista del NK-1, preferentemente del 0,05 al 5 % (peso/volumen), más preferentemente del 0,05 al 1 % (peso/volumen), o más preferentemente del 0,1 al 2 % (peso/volumen) del antagonista del NK-1, por ejemplo, la composición puede comprender el 0,05 % (peso/volumen), 0,075 % (peso/volumen), 0,1 % (peso/volumen), 1 % (peso/volumen), 2 % (peso/volumen), 40 % (peso/volumen), 5 % (peso/volumen) del antagonista del NK-1.

De acuerdo con la presente invención, "una cantidad terapéuticamente efectiva" de la composición se refiere a la cantidad necesaria para inducir el efecto biológico deseado sobre el sujeto con necesidad de tratamiento.

Las composiciones y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden administrar una o varias veces al día, por ejemplo, se pueden administrar en el intervalo de 2 a 10 veces al día, tal como, por ejemplo, de 2 a 8 veces, por ejemplo, de 2 a 6 veces, tal como de 2 a 4 veces, tal como de 2 a 3 veces al día.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden administrar al sujeto durante un periodo de tratamiento de una semana o más de una semana, tal como dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas o más de ocho semanas. El tratamiento se puede repetir en los sujetos que recaen.

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o mejora de una afección ocular médica caracterizada por la presencia de neovascularización corneal que comprende la administración a un sujeto animal, seres humanos incluidos, con necesidad del mismo de una dosis efectiva de una composición o composición farmacéutica tal y como se ha definido anteriormente.

10 **Terapia combinada**

En una forma de realización, el tratamiento o la prevención de la CNV consiste en el uso de un antagonista del NK-1 como único agente farmacéuticamente activo.

15 Sin embargo, en ciertas formas de realización, la invención además abarca la administración simultánea de un antagonista del NK-1 con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que se administran al mismo paciente, siendo administrado cada agente activo de acuerdo con un régimen adecuado para ese medicamento. Esto abarca el pretratamiento, el tratamiento simultáneo, el tratamiento secuencial y los regímenes alternativos.

20 El uno o más agentes terapéuticamente activos se pueden administrar por la misma vía que el antagonista del NK-1 o por una vía diferente (o por una o más vías diferentes).

Al menos uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales se puede administrar, por ejemplo, 25 tópicamente al ojo.

Los ejemplos de tales agentes activos incluyen, pero no se limitan a, antivirales, agentes antibacterianos (tales como antibióticos), analgésicos, antagonistas de citoquinas inflamatorias, corticosteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores y agentes antifúngicos.

30 En una forma de realización específica, la invención abarca un método de tratamiento o prevención de la CNV mediante administración de una antagonista del NK-1 y un agente antibiótico simultáneamente.

En una forma de realización específica se proporciona una composición farmacéutica adecuada para la 35 administración ocular tópica que comprende un antagonista del NK-1 y un agente antibiótico.

Habitualmente, tal composición comprende uno o más diluyentes o vehículos que son farmacéuticamente aceptables para su administración ocular tópica.

40 En otra forma de realización, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales se seleccionan de entre inhibidores del VEGF, inhibidores de la IL1-R, inmunosupresores e inhibidores del TNF.

En una forma de realización de la invención, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un antibiótico tal como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, 45 teicoplanina, vancomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucozaxilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol, tetraciclina, trimetoprima, cotrimoxazol, demeclociclina, 50 soxamicilina, minociclina, doxiciclina, oxitetraciclina o tetraciclina.

En una forma de realización adicional de la invención, uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un agente inmunosupresor tal como la ciclosporina A.

55 En una forma de realización adicional de la invención, uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un antagonista de citoquinas inflamatorias tal como el antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Los bloqueadores de la función del TNF α ejemplares incluyen, pero no se limitan a, receptores del TNF α recombinantes y/o solubles, anticuerpos monoclonales y antagonistas de molécula pequeña y/o antagonistas inversos. En esta forma de realización se reformulan para administración tópica uno o más agentes bloqueadores 60 del TNF- α disponibles en el mercado. Los agentes bloqueadores del TNF- α comerciales ejemplares usados para la

reformulación incluyen, pero no se limitan a, etanercept/Embrel, infliximab/Remicade y adalimumab/Humira.

Alternativamente, uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un antagonista de una citoquina inflamatoria seleccionada de entre IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23.

5

En una forma de realización adicional de la invención, uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un antagonista de uno o más miembros de la familia del factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF). Los miembros ejemplares incluyen, pero no se limitan a, VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2, y VEGFR-3.

- 10 Los agentes anti-VEGF que inhiben, bien el VEGF en sí mismo, bien el receptor del VEGF presente en el ojo, con el fin de impedir de ese modo la angiogénesis, incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales tales como ranibizumab (LUCENTIS[®]; rhuFab V2) y bevacizumab (AVASTIN[®]; rhuMab-VEGF), ácido nucleicos (aptámeros tales como MACUGEN[®] (pegaptanib), un aptámero del ARN pegilado y siRNA dirigidos al ARN del VEGF. Bevacizumab es un anticuerpo anti-VEGF, en su longitud total, aprobado para su uso en el cáncer de colon metastásico.
- 15 Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo anti-VEGF monoclonal humanizado que inhibe todos los tipos de VEGF y pegaptanib es un aptámero neutralizante del VEGF que inhibe específicamente una isoforma del VEGF (VEGF-165).

- 20 Los ejemplos adicionales que se pueden usar incluyen fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, ranibizumab), ARN pequeños de interferencia que reducen la expresión del VEGFR o el ligando del VEGF, bloqueo post-VEGFR con inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de molécula pequeña de los RTK que se dirigen a los receptores del VEGF, PTK787 incluido.

- 25 En una forma de realización adicional de la invención, uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un antagonista del interferón gamma.

- 30 En una forma de realización adicional de la invención, uno del uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales es un antagonista de una o más quimiocinas y sus receptores. Las quimiocinas y receptores ejemplares que se pueden antagonizar mediante un agente activo adicional incluyen el receptor de quimiocina (motivo C-C) 1 (CCR1), el receptor de quimiocina (motivo C-C) 2 (CCR2), el receptor de quimiocina (motivo C-C) 5 (CCR5), el receptor de quimiocina (motivo C-C) 7 (CCR7) y el receptor de quimiocina (motivo C-X-C) 3 (CXCR3).

EJEMPLOS

35 Métodos experimentales

Animales

- 40 En los experimentos de los Ejemplos 1 a 3 se usaron ratones C57Bl/6 macho de 6 a 8 semanas de edad (Taconic Farms, Germantown, NY). En los experimentos de los Ejemplos 4-6 se usaron ratones C57Bl/6 macho de 6 a 8 semanas de edad (Charles River Lab, Calco, Milán, Italia). Antes de la implantación del pellet o la causticación, se anestesiaron los animales mediante inyección intraperitoneal de ketamina (120 mg/kg) y xilazina (20 mg/kg) antes de proceder a cualquier tipo de cirugía.

45 Modelo de angiogénesis con implantación de pellet de b-FGF

Este modelo se empleó para evaluar el efecto de las sustancias farmacéuticamente activas sobre el componente de angiogénesis de la CNV.

- 50 Se prepararon micropellets (40 ng/pellet) de b-FGF de liberación controlada tal y como se describe en Azar DT, Am Ophthalmol Soc 2006;104:264-302.

- 55 En resumen, se implantaron los pellet a través de incisiones lineales de espesor medio en el centro de la córnea usando un microcuchillo oftálmico desechable de 30 grados (F.S.T., Foster City, CA, Estados Unidos). A continuación, se realizaron incisiones lamelares en la bolsa paralelas al plano corneal usando un cuchillo Von Graefe (F.S.T., Foster City, CA, Estados Unidos) y se avanzó hasta el limbo temporal del área cantal lateral. Se colocaron los pellets en la bolsa, a una distancia de 1,0 mm de la arcada vascular del limbo del lado temporal, y se aplicó un ungüento oftálmico de tetraciclina al ojo después de la implantación del pellet para evitar infecciones posquirúrgicas.

60 Modelo de quemadura por álcalis

Este modelo se empleó para evaluar el efecto de las sustancias farmacéuticamente activas sobre el componente de angiogénesis de la CNV en presencia de un estímulo inflamatorio fuerte (Lu P y col., Cornea. 2007 Feb;26(2):199-206.)

5

De hecho, el modelo de quemadura por álcalis se considera un modelo de neovascularización impulsada por inflamación, mediante el cual una reducción de afluencia de células inflamatorias se asocia con una mejora clínica. (Ueno y col. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Nov;46(11):4097-106.)

- 10 Antes de cualquier cirugía, se anestesiaron los ratones mediante inyección intraperitoneal de ketamina (120 mg/kg) y xilazina (20 mg/kg). Se colocó un disco de 2 mm de papel de filtro saturado con NaOH 1 N en la córnea derecha de cada ratón durante 40 segundos y, a continuación, se aclaró minuciosamente con solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 2 minutos.
- 15 Se aplicó tópicamente al ojo ungüento oftálmico de tetraciclina después del procedimiento del Ejemplo 2 y se aplicó tópicamente al ojo tobramicina al 0,3 % después del procedimiento de los Ejemplos 4-6.

Diagnóstico por imagen in vivo, inmunohistoquímica y morfometría

- 20 Después de tomar fotografías bajo la lámpara de hendidura, se sacrificaron cinco ratones por grupo, 7 días después de la implantación del micropellet de b-FGF o de la causticación, y los ojos recién enucleados se prepararon mediante montaje en plano de la córnea. Se realizó tinción inmunohistoquímica con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC (anticuerpo de rata anti-ratón; 1:100; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). Se tomaron imágenes con una magnificación de 40X, 400X y 600X. Para cuantificar los vasos sanguíneos, se cubrieron preparaciones
- 25 completas de córnea con medio de montaje (Vector, Burlingame, CA) y se examinaron mediante microscopio de epifluorescencia. Para los estudios de toxicidad, se examinaron los ratones diariamente en la lámpara de hendidura. Se sacrificaron los animales siete días después y se retiraron los bulbos oculares, se fijaron en paraformaldehído al 4 %, se cortaron en secciones transversales y se tiñeron con solución de hematoxilina-eosina estándar. Se examinaron al menos de tres a cinco córneas; se presentan los datos representativos.

30

Análisis de las imágenes

Se compararon cualitativamente tanto las imágenes de la lámpara de hendidura como las del microscopio de fluorescencia para ver la cantidad de neovascularización corneal. Se buscaron alteraciones anatómicas manifiestas

- 35 tales como disrupción de la capa epitelial, infiltración de células inflamatorias o pérdida de células endoteliales en las secciones transversales de hematoxilina-eosina.

Ejemplo 1 - Inhibición de la neovascularización corneal en un modelo de angiogénesis con pellet

- 40 Se trataron ratones C57Bl/6 macho de 6 a 8 semanas de edad para inducir neovascularización usando implantación de un pellet de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de 80 ng, un modelo no inflamatorio de neovascularización corneal (véase Métodos experimentales).

Inmediatamente después de la implantación del pellet, en el día 0, cada grupo recibió uno de los tratamientos

- 45 tópicos siguientes: (1) fosaprepitant (adquirido de Universal Drug Store, Canadá y diluido según instrucciones de la hoja técnica con solución de NaCl al 0,9 % hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ml) en una concentración de 1mg/ml (una gota, 50 µl, por instilación para una cantidad total de 0,05 mg de principio activo por instilación) en el saco conjuntival, 4 veces al día durante 1 semana; o (2) solución salina tamponada con fosfato PBS como placebo. Se usaron 5 ratones por grupo. Después de tomar fotografías en la lámpara de hendidura, se sacrificaron los
- 50 ratones. Se realizó tinción inmunohistoquímica con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC para mostrar los neovasos corneales.

Después de la implantación del pellet de b-FGF, se espera que los neovasos crezcan desde los vasos límbicos (es decir, desde la periferia de la córnea) hacia el pellet, que está colocado en la córnea avascular. A continuación, se

- 55 evaluó la magnitud de neovascularización.

Observamos una diferencia obvia de neovascularización corneal en los ojos tratados con fosaprepitant frente a los tratados con placebo. El área de córnea normalmente avascular invadida por neovasos era más pequeña en los ojos tratados con fosaprepitant que en los tratados con placebo. La densidad de ramificaciones vasculares se redujo (es

- 60 decir, el número de ramas vasculares por unidad de superficie se redujo). En la lámpara de hendidura, la

neovascularización florida que alcanzaba el pellet estaba presente 7 días después de la implantación en los ojos tratados con placebo. En los ojos tratados con fosaprepitant se observó menos neovascularización. Más concretamente, la longitud de los vasos parecía reducirse (es decir, los vasos no alcanzaban el pellet) y la densidad de ramificación vascular se reducía (es decir, el número de ramas vasculares por unidad de superficie se reducía).

- 5 Figura 1: panel superior. Biomicroscopía in vivo con lámpara de hendidura, obsérvese la reducción de la neovascularización en el ojo tratado. Panel medio. Preparaciones completas de córnea teñidas para PECAM para mostrar los neovasos (magnificación 100x). Las flechas blancas indican el pellet. Observar la red neovascular más densa en los ojos tratados con placebo. Panel inferior. Densidad de la red neovascular corneal reducida después de la administración de fosaprepitant. Magnificación 600X.

10

Ejemplo 2 - Inhibición de la neovascularización corneal en un modelo de neovascularización por causticación

- Se trataron ratones C57Bl/6 macho de 6 a 8 semanas de edad para inducir neovascularización usando causticación con hidróxido sódico (véase Métodos experimentales).

Inmediatamente después de la causticación con hidróxido sódico, en el día 0, cada grupo recibió uno de los tratamientos tópicos siguientes: (1) fosaprepitant (adquirido de Universal Drug Store, Canadá y diluido según instrucciones de la hoja técnica con solución de NaCl al 0,9 % hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ml) en una concentración de 1mg/ml (una gota, 50 µl, por instilación para una cantidad total de 0,05 mg de principio activo por instilación) en el saco conjuntival, 4 veces al día durante 1 semana; o (2) solución salina tamponada con fosfato PBS como placebo. Se usaron 5 ratones por grupo. Después de tomar fotografías en la lámpara de hendidura, se sacrificaron los ratones. Se realizó tinción inmunohistoquímica con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC para mostrar los neovasos corneales.

25

La neovascularización fue evidente en la córnea, en 360 grados, 7 días después de la causticación en los ojos tratados con placebo, tanto en la lámpara de hendidura como con el microscopio de epifluorescencia (Fig. 2). En los ojos tratados con fosaprepitant, la neovascularización se redujo considerablemente. El área de córnea normalmente avascular invadida por neovasos era más pequeña en los ojos tratados con fosaprepitant que en los tratados con placebo. La densidad de ramificaciones vasculares se redujo (es decir, el número de ramas vasculares por unidad de superficie se redujo).

Curiosamente, también encontramos que la transparencia corneal había mejorado mucho con la aplicación de fosaprepitant (es decir, el iris era visible), al contrario que en las córneas tratadas con placebo, que parecían opacas (Figura 2).

Ejemplo 3-Toxicidad del fosaprepitant después de su aplicación tópica en ojos sanos

Se ensayó la toxicidad del fosaprepitant sobre las córneas sanas mediante administración a 3 ratones C57Bl/6 sanos de fosaprepitant (adquirido en Universal Drug Store, Canadá y diluido según instrucciones de la hoja técnica con solución de NaCl al 0,9 % hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ml) en una concentración de 1 mg/ml en el saco conjuntival, 4 veces al día durante 1 semana. Se comprobaron las imágenes de biomicroscopía de la córnea y las secciones transversales de hematoxilina y eosina como marcadores de toxicidad.

45

No se pudieron encontrar alteraciones del epitelio, el estroma o el endotelio corneal en la observación con lámpara de hendidura de las córneas sanas tras administración tópica de fosaprepitant durante hasta 7 días (Figura 3A). Las tinciones hematoxilina-eosina de las secciones transversales del globo ocular parecían normales 7 días después de la administración diaria de fosaprepitant, no se detectó alteración anatómica alguna del epitelio, el estroma o el endotelio (Fig. 3B).

Figura 3A: el examen con lámpara de hendidura mostró un ojo normal.

Figura 3B: Las secciones transversales de hematoxilina y eosina mostraron un epitelio, estroma y endotelio normales con una magnificación de 200X.

Conclusión de los ejemplos 1-3

El antagonista del NK-1 fosaprepitant, cuando se administró tópicamente al ojo, fue efectivo en la prevención/el tratamiento de la CNV en modelos experimentales de ratones de CNV inducida mediante implantación de pellet de

60

FGF o cauterización con hidróxido sódico. Estos modelos se emplearon para evaluar el efecto del fármaco sobre el componente de angiogénesis de la CNV en ausencia y presencia de un estímulo inflamatorio fuerte, respectivamente.

- 5 Sorprendentemente, tras observación de las córneas en las que se indujo la neovascularización mediante b-FGF y mediante un estímulo proinflamatorio tal como la cauterización con hidróxido sódico, el tratamiento con el antagonista del NK-1 derivó en una reducción de la neovascularización y una mejora de la transparencia de la córnea.
- 10 Por último, el tratamiento con el fármaco no derivó en toxicidad ocular.

Ejemplo 4-Administración tópica de lanepitant al ojo después de neovascularización corneal inducida mediante quemadura por álcalis

- 15 Se disolvió lanepitant (WO9907681) en PBS. Después de la neovascularización corneal inducida mediante quemadura por álcalis, se administró tópicamente al ojo con el siguiente régimen de dosificación:
0,4 mg/ml, 6 veces al día durante 4 días, empezando el día de la lesión tisular ("Día 0" a "Día 3").
1,6 mg/ml, 6 veces al día durante 4 días, empezando el día de la lesión tisular ("Día 0" a "Día 3").
6,4 mg/ml, 6 veces al día durante 4 días, empezando el día de la lesión tisular ("Día 0" a "Día 3").
- 20 Control con PBS, 6 veces al día durante 4 días, empezando el día de la lesión tisular ("Día 0" a "Día 3").

Se trataron tres ratones (un total de 6 ojos) en cada grupo experimental.

- El día 4, después de tomar fotografías en la lámpara de hendidura, se sacrificaron los ratones. Se realizó tinción inmunohistoquímica con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC para mostrar los neovasos corneales (Figura 4A).
- 25 Después de la quemadura por álcalis, se espera que los neovasos crezcan desde la periferia hacia el centro de la córnea. A continuación, se evaluó la magnitud de neovascularización. En resumen, se extirparon las córneas, se fijaron y se tiñeron con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC para mostrar los neovasos corneales. Se tomaron microfotografías con ayuda de un microscopio de epifluorescencia y se montaron para recrear la córnea entera y se esqueletonizaron para formar una imagen en blanco y negro, tal y como se muestra en la columna derecha de la Figura 4A. A continuación, se calculó el área neovascular mediante medición del índice de área neovascular (índice NV). Este se obtuvo mediante cálculo de la relación entre el área neovascular, obtenida uniendo el pico interno de los neovasos, y la superficie total de la córnea (es decir, el área total de la córnea).
- 30 Tal y como se muestra en la Figura 4A, el tratamiento con vehículo derivó en perforación de la córnea, pérdida de transparencia y daños manifiestos al párpado (Figura 4A, Panel 1). Sin embargo, la aplicación tópica de una dosis creciente de lanepitant derivó en un aumento de la transparencia de la córnea; asimismo, la anatomía de los párpados parecía mejor preservada (Figura 4A, paneles 3, 5 y 7).
- 35 Asimismo, los neovasos se redujeron progresivamente al aumentar la dosis de lanepitant (Figura 4A, paneles 2, 4, 6 y 8). Este descubrimiento se confirmó mediante el índice NV, que se reducía progresivamente a medida que aumentaba la dosis de lanepitant (Figura 4B); en concreto, una dosis de 6,4 mg/kg inducía una reducción estadísticamente significativa en comparación con el tratamiento con vehículo.
- 40

Ejemplo 5- Administración tópica de bafetupitant al ojo después de neovascularización corneal inducida mediante quemadura por álcalis

- Se disolvió bafetupitant (WO020008232) en DMSO (dimetilsulfóxido). Después de la neovascularización corneal inducida mediante quemadura por álcalis, se administró tópicamente bafetupitant al ojo con el siguiente régimen de dosificación:
- 50 0,4 mg/ml, 3 veces al día durante 9 días, empezando el día de la lesión tisular.
1,6 mg/ml, 3 veces al día durante 9 días, empezando el día de la lesión tisular.

Control con DMSO, 3 veces al día durante 9 días, empezando el día de la lesión tisular.

- 55 Se trataron tres ratones (un total de 6 ojos) en cada grupo experimental.

- El día 9, después de tomar fotografías en la lámpara de hendidura, se sacrificaron los ratones. Se realizó tinción inmunohistoquímica con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC para mostrar los neovasos corneales (Figura 6A). Se
- 60 realizó el análisis de las imágenes tal y como se detalló en el Ejemplo 4. Observamos que los neovasos corneales se

reducían tras dosis crecientes de bafetupitant. (Figura 6A, paneles 2, 4 y 6). Curiosamente, cuando se comparan con animales tratados con vehículo, tanto la dosis de 0,4 mg/ml como la de 1,6 mg/ml de bafetupitant consiguieron una reducción estadísticamente significativa del índice neovascular corneal (Figura 6B).

5 **Ejemplo 6-Administración tópica de lanepitant al ojo para evitar y tratar la neovascularización corneal inducida mediante quemadura por álcalis**

En neovascularización corneal inducida mediante quemadura por álcalis, se administró tópicamente lanepitant al ojo con el siguiente régimen de dosificación:

- 10 1,6 mg/ml de lanepitant, 6 veces al día, dos días antes de la lesión ("Día -3"), dos días antes de la lesión ("Día -2"), un día antes del procedimiento ("Día -1"), el día del procedimiento ("Día 0") y 4 días después de la lesión (del "Día 1" al "Día 3"), con un total de 8 días de tratamiento.

Se trataron tres ratones (un total de 6 ojos) en cada grupo experimental.

- 15 El día 4, después de tomar fotografías en la lámpara de hendidura, se sacrificaron los ratones. Se realizó tinción inmunohistoquímica con CD31/PECAM-1 conjugado con FITC para mostrar los neovasos corneales (Figura 5A). Se realizó el análisis de las imágenes tal y como se detalló en el Ejemplo 4. En comparación con los ojos tratados con vehículo, la neovascularización corneal parecía reducirse con tratamiento con lanepitant (Figura 5A, Panel 2 y 4).
- 20 Curiosamente, el pretratamiento con lanepitant consiguió una reducción estadísticamente significativa del índice neovascular corneal (Figura 5B), mostrando un mayor efecto sobre la neovascularización que la misma dosis administrada después de la lesión del tejido. Esto demuestra que los antagonistas del NK1 son eficaces para la prevención y el tratamiento de la neovascularización corneal.

25 **Conclusión de los ejemplos 4-6**

Los antagonistas del NK-1 lanepitant y bafetupitant, cuando se administraron tópicamente al ojo, fueron efectivos en la prevención/el tratamiento de la CNV en modelos experimentales de ratón de CNV inducida mediante causticación con hidróxido sódico (quemadura por álcalis). Este modelo se empleó para evaluar el efecto del fármaco sobre el

- 30 componente de angiogénesis de la CNV.

Sorprendentemente, tras observación de las córneas en la que se indujo neovascularización mediante causticación con hidróxido sódico, el tratamiento con antagonista del NK-1 derivó en una reducción de la neovascularización.

- 35 Asimismo, durante el tratamiento de las quemaduras oculares resultantes del modelo de quemadura por álcalis, se revelaron descubrimientos novedosos: la perforación de la córnea se redujo y la transparencia de la córnea aumentó en los ojos tratados con los antagonistas del receptor NK1 lanepitant y bafetupitant. Asimismo, mediante tratamiento con dichos compuestos, la anatomía del párpado parecía mejor preservada y se reducía la incidencia de simblefarón y anquiblofarón. (Figura 4A, panel 3, 5 y 7; Figura 5A, panel 3).

- 40 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra «comprender» y variaciones tales como «comprende» y «que comprende» implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, otra etapa, otro grupo de números enteros u otro grupo de etapas.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es un antagonista del receptor NK-1 para uso en el tratamiento o la prevención de la neovascularización corneal (CNV) donde el antagonista del receptor NK-1 se administra tópicamente a la córnea y
5 donde el compuesto se selecciona de entre aprepitant, fosaprepitant, bafetupitant, lanepitant y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.
2. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde la CNV es simultánea o consecutiva a una afección inflamatoria.
- 10 3. Compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde la CNV es causada por una de las afecciones siguientes: infección bacteriana, infección viral, infección por *Chlamydia trachomatis*, queratitis infecciosa incluyendo queratitis por herpes simple, queratitis viral intersticial, infecciones causadas por *staphylococcus*, *streptococcus*, *Pseudomonas* o queratoconjuntivitis microbiana, infección por *Pseudomonas*
15 *aeruginosa*, agresión química o física al ojo, trastornos degenerativos y traumáticos, ojo seco, vascularización corneal progresiva causada por la enfermedad injerto contra huésped, deficiencia de células madre limbares (idiopática, traumática, aniridia y poliendoctrinopatía autoinmune incluidas), síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular, pterigión recurrente tras cirugía, uso prolongado de lentes de contacto de hidrogel.
- 20 4. Compuesto que es un antagonista del NK-1 para uso en el tratamiento de quemaduras químicas del ojo donde el antagonista del receptor NK-1 se administra tópicamente a la córnea y donde el compuesto se selecciona de entre aprepitant, fosaprepitant, bafetupitant, lanepitant y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.
- 25 5. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4 donde las quemaduras químicas del ojo son quemaduras del ojo por álcalis.
6. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5 donde el tratamiento con antagonista del NK-1 deriva en uno o más de los beneficios específicos siguientes después de o asociado a
30 quemaduras químicas del ojo, en particular quemaduras del ojo por álcalis:

reducción de la formación de cicatrices oculares, reducción de la inflamación del ojo, reducción de la perforación de la córnea y preservación o mejora de la integridad anatómica de los anexos del ojo después de quemaduras químicas, en particular de quemaduras por álcalis.
- 35 7. Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el antagonista del NK-1 es aprepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el antagonista del
40 NK-1 es fosaprepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el antagonista del NK-1 es bafetupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 10. Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el antagonista del NK-1 es lanepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde el antagonista del NK-1 se administra en combinación, por la misma vía o una vía diferente, con uno o más agentes
50 terapéuticamente activos adicionales.
12. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11 donde el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales incluye un agente antibacteriano tal como un antibiótico.
- 55 13. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11 donde el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales incluye un agente antiviral.

Figura 1

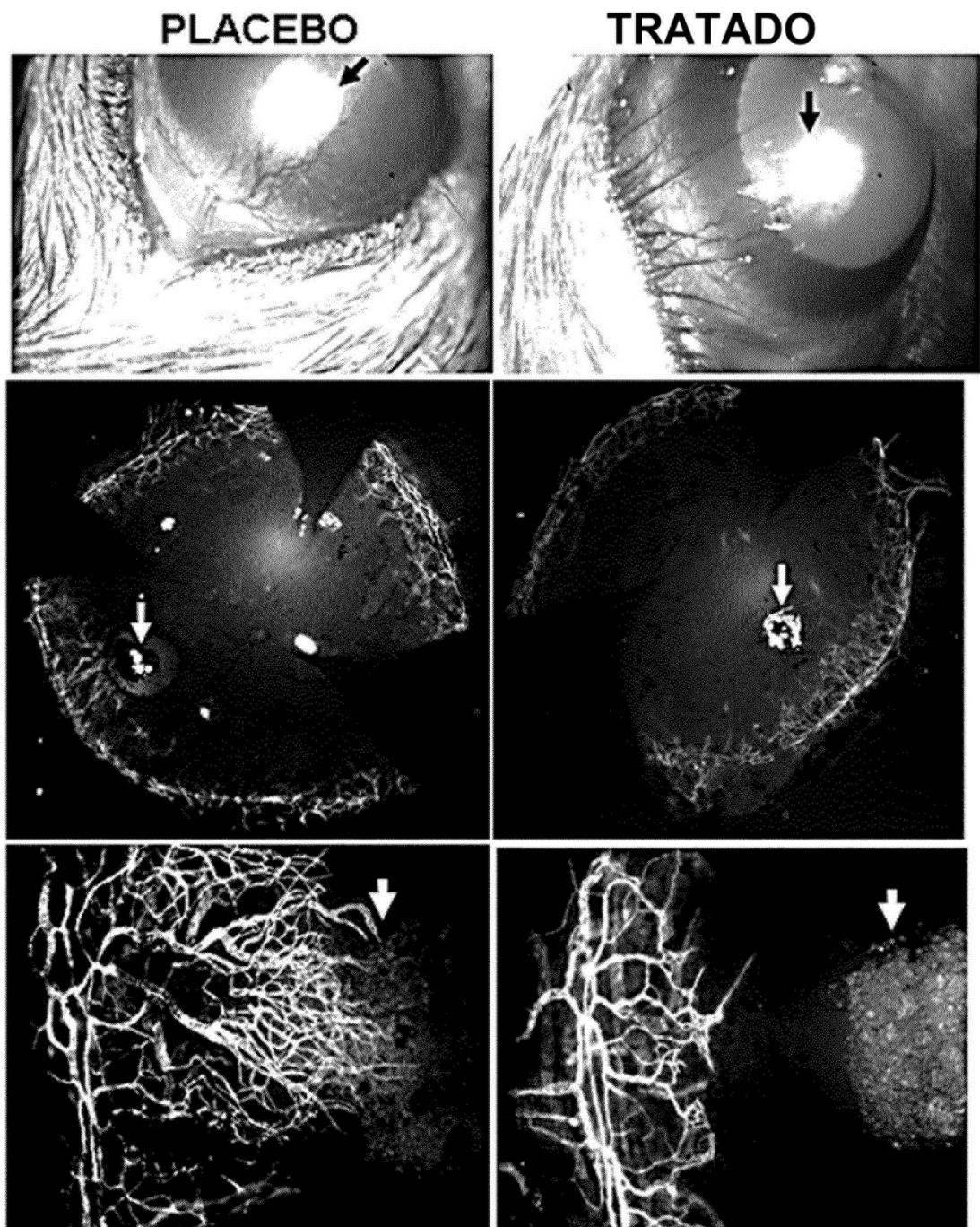


Figura 2

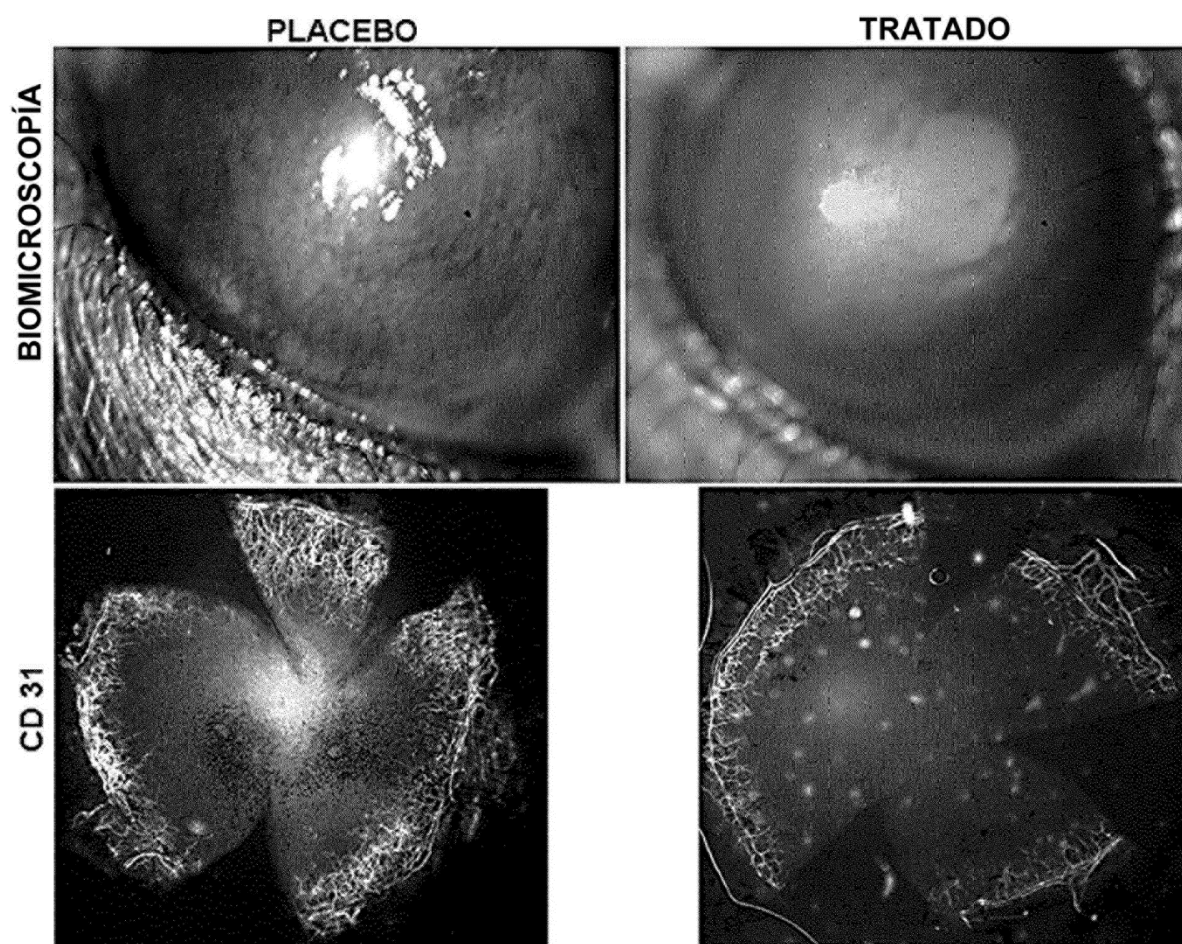


Figura 3

TRATADO

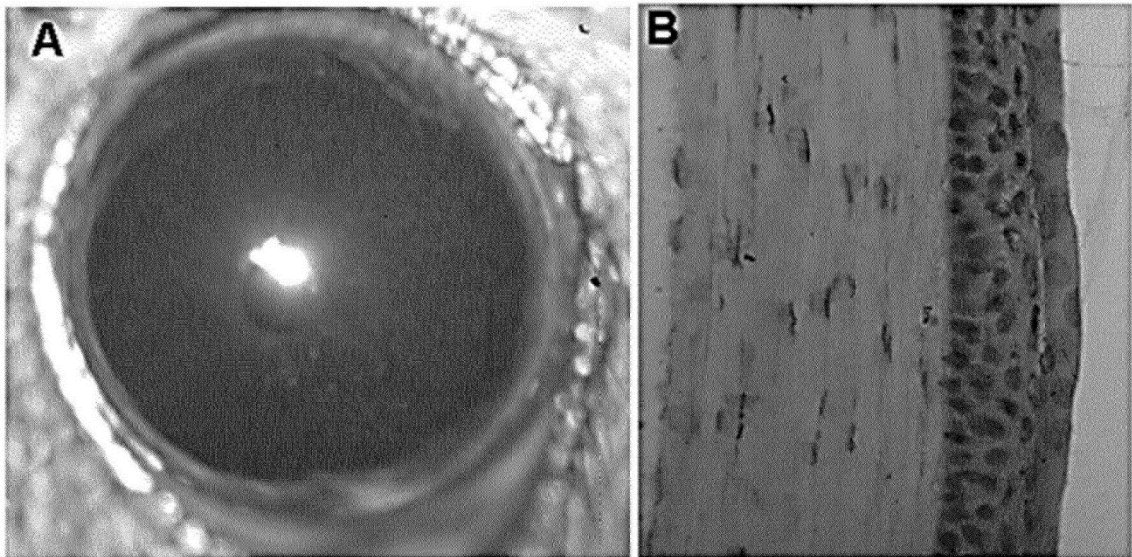
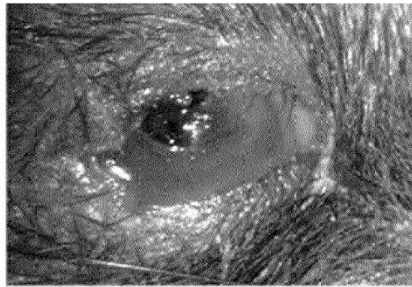


Figura 4A

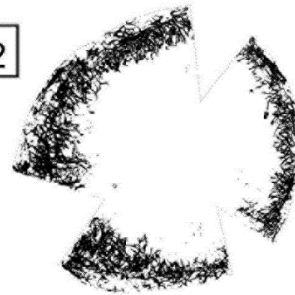
Tipo de lesión	Quemadura por álcalis	Quemadura por álcalis
Lectura	Lámpara de hendidura	CD31

VEHÍCULO

1

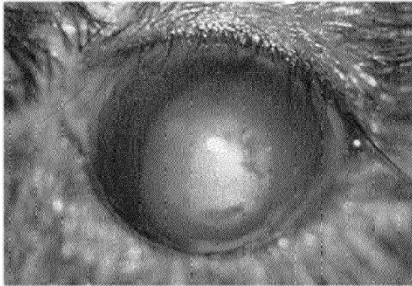


2



LANEPITANT
0,4 mg/ml

3

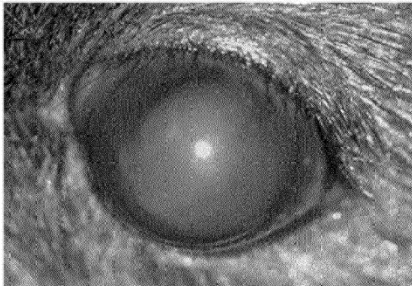


4

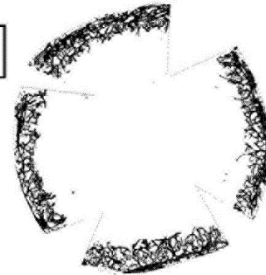


LANEPITANT
1,6 mg/ml

5

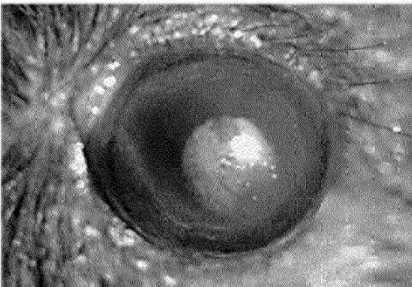


6



LANEPITANT
6,4 mg/ml

7



8

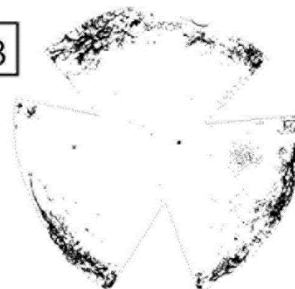


Figura 4B

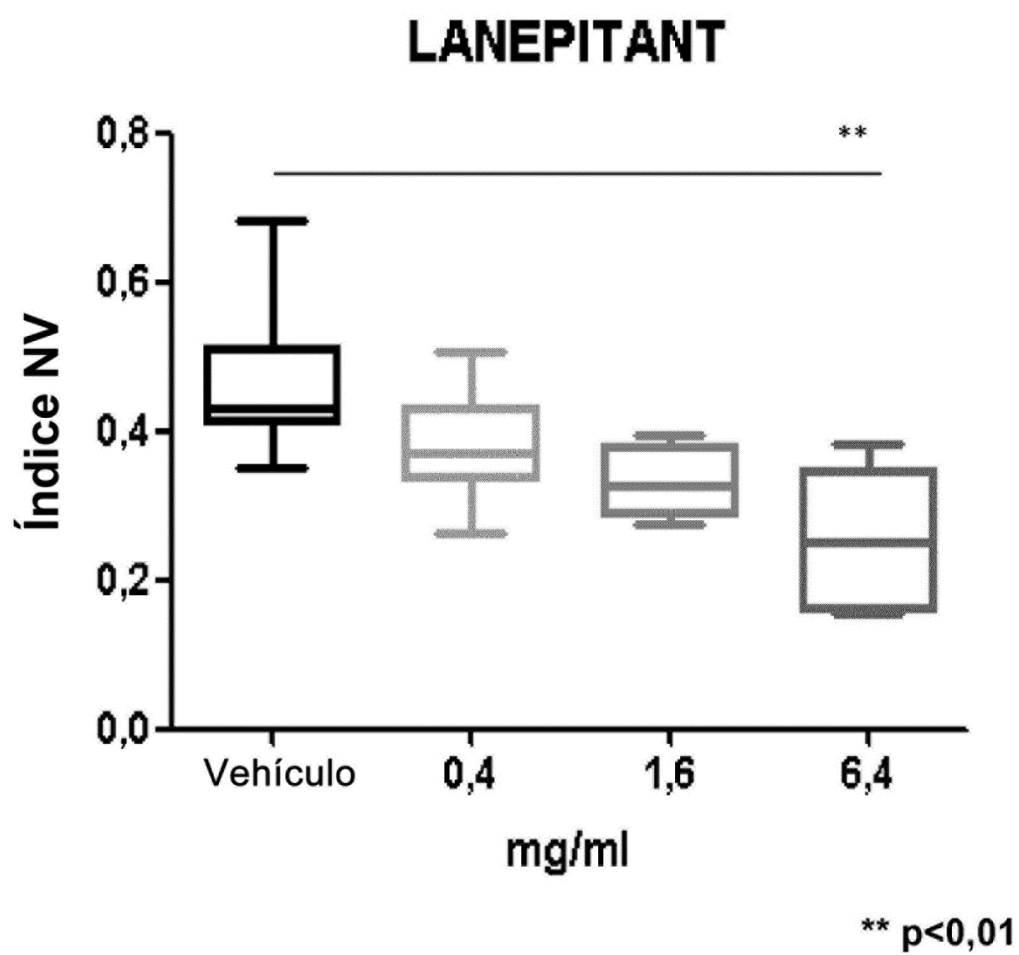
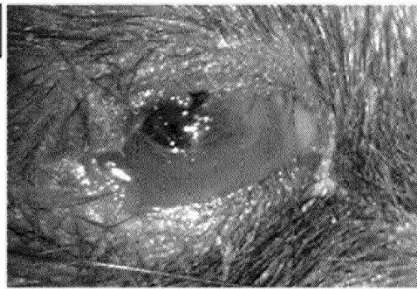


Figura 5A

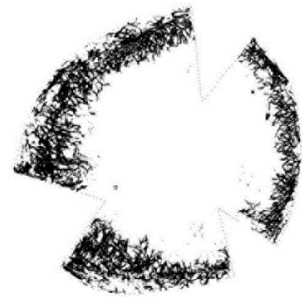
Tipo de lesión	Quemadura por álcalis	Quemadura por álcalis
Lectura	Lámpara de hendidura	CD31

VEHÍCULO

1

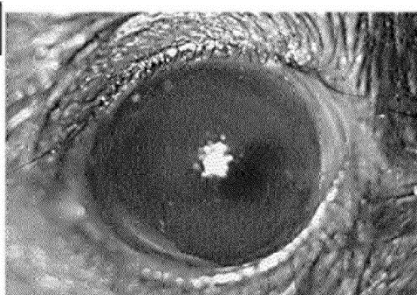


2



LANEPITANT
1,6 mg/ml
durante 5 días
+ 3 días de
pretratamiento

3



4

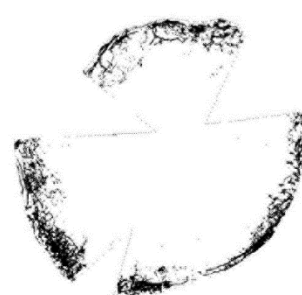


Figura 5B

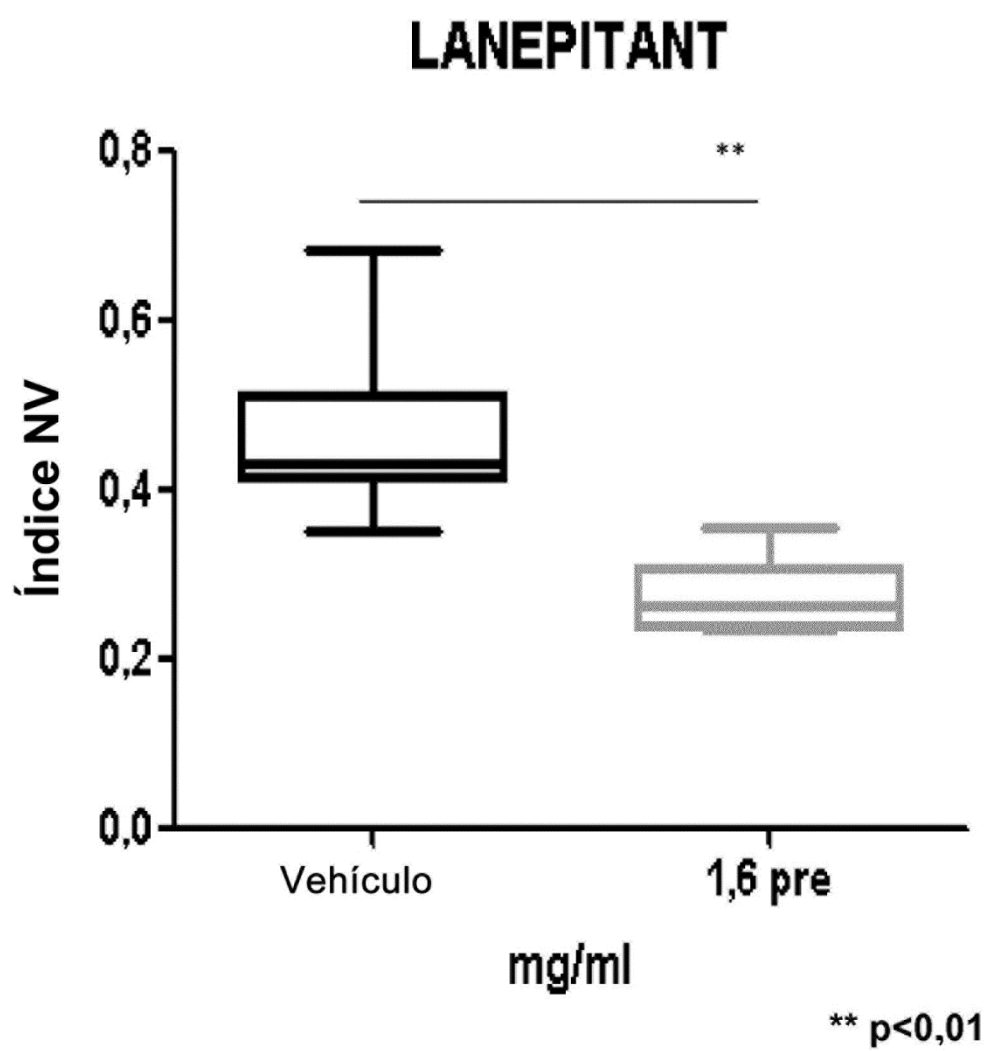


Figura 6A

Tipo de lesión	Quemadura por álcalis	Quemadura por álcalis
Lectura	Lámpara de hendidura	CD31

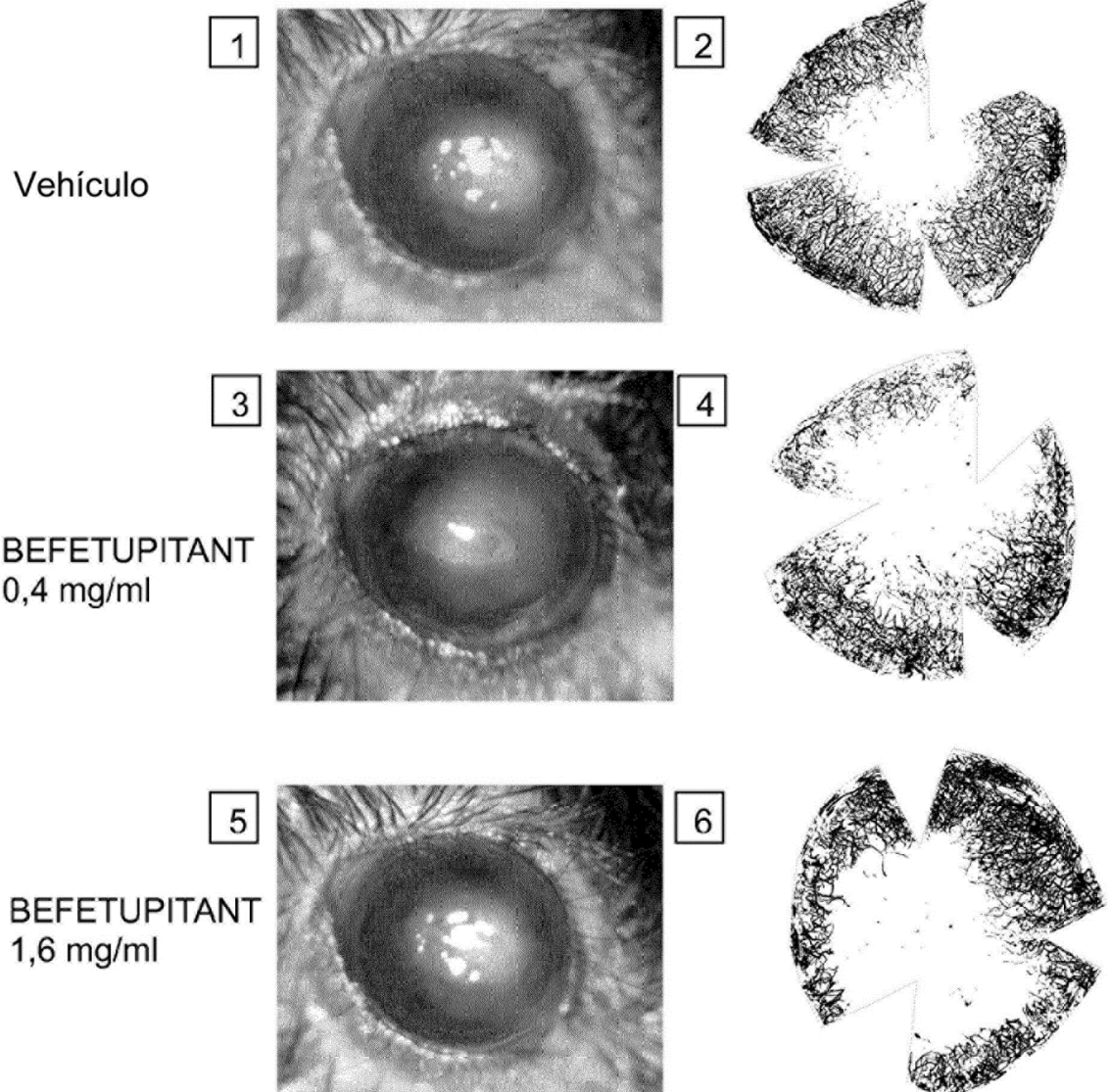


Figura 6B

