

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 148**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2016 PCT/EP2016/079285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2016 E 16809676 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3383403**

54 Título: **Derivados aminofosfínicos para la prevención y el tratamiento de los dolores oculares**

30 Prioridad:

30.11.2015 FR 1561598

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

09.07.2020

73 Titular/es:

**PHARMALEADS (100.0%)
11, Rue Watt
75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**PORAS, HERVÉ;
WURM, MICHEL;
MELIK PARSADANIANTZ, STÉPHANE y
REAUX-LE GOAZIGO, ANNABELLE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 773 148 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados aminofosfínicos para la prevención y el tratamiento de los dolores oculares.

5 La presente invención se refiere a la prevención y tratamiento de dolor ocular.

El dolor es una respuesta nociceptiva relacionada con unos estímulos locales en el cuerpo. La percepción del dolor a nivel del sistema nervioso central necesita la transmisión de estímulos dolorosos por las fibras nerviosas periféricas. En una estimulación a nivel de los tejidos, ya sea térmica, mecánica o química, unas señales electroquímicas son transmitidas desde las terminaciones sensoriales nerviosas hacia la columna vertebral, y de ahí hacia el cerebro donde se siente el dolor.

Existen varios tipos de dolores, de orígenes muy variados cuyo tratamiento es radicalmente diferente según el tipo de dolor y su etiología.

15 El dolor ocular es una forma particular de dolor que aparece en numerosas condiciones, como por ejemplo un traumatismo accidental, una intervención quirúrgica, una uveítis, el síndrome de ojo seco o también neuropatías debidas a la diabetes.

20 Los medicamentos utilizados habitualmente para tratar los dolores oculares son los antiinflamatorios no esteroideos, por vía tópica o general, los analgésicos por vía general, los anestésicos locales, o, en los casos extremos, los opiáceos por vía general. Estos tratamientos presentan una eficacia limitada y unos efectos secundarios locales sistémicos. Los anestésicos locales actúan en el dolor inhibiendo directamente la transmisión nerviosa. Su uso está limitado a una administración breve bajo control médico ya que su mecanismo de acción induce unos efectos inhibidores a nivel celular en los fibroblastos o también en las células neuronales circundantes. Es por eso que, incluso si la sensación de dolor puede ser atenuado por los anestésicos locales, la cicatrización y la fisiología de los tejidos se pueden deteriorar. Es importante por lo tanto descubrir otros agentes analgésicos, sin actividad anestésica, eficaces y bien tolerados cuando se aplican tópicamente en el ojo dolorido.

30 Los opiáceos como el sulfato de morfina se utilizan por vía general para el tratamiento del dolor ocular grave, pero presentan numerosos efectos indeseables, tales como la sedación, las náuseas, el estreñimiento, la depresión respiratoria, que limitan considerablemente su utilización, en particular en los dolores oculares crónicos.

35 Se ha demostrado que la administración tópica de morfina aliviaba los dolores asociados con las lesiones de la córnea en el perro (Stiles *et al.* (2003) *Am. J. Vet. Res.*, 64, 813-818) y en la rata (Wenk *et al.* (2003) *Pain*, 105, 455-465) sin causar ningún retraso de cicatrización de la herida de la córnea (Stiles *et al.* (2003) *Am. J. Vet. Res.*, 64, 813-818).

40 La percepción, la transmisión y la regulación de los influjos nociceptivos dependen de varios neurotransmisores, y en particular las encefalinas (Met-encefalina y Leu-encefalina). Éstas son unos pentapéptidos, opiodes endógenos, encontrados inicialmente en el cerebro de mamíferos (Hugues *et al.* (1975) *Nature*, 258, 577-580). Se unen principalmente a dos clases de receptores, los receptores opiodes μ y δ (Lord *et al.* (1977) *Nature*, 267, 495-499), cuyas funciones y localizaciones son diferentes (Waksman *et al.* (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83, 1523-1527).

50 Las propiedades antinociceptivas de las encefalinas han sido demostradas tras la administración por vía intracerebroventricular de encefalinas exógenas (Belluzi *et al.* (1976) *Nature*, 260, 625-626). Sin embargo, esta respuesta es muy fugaz a causa de una metabolización muy rápida de estos péptidos por unas enzimas. Unos análogos de encefalinas sintéticas, modificados para hacerlos resistentes a la degradación enzimática, han mostrado unas propiedades antinociceptivas iguales a las de la morfina, pero también han presentado los mismos efectos secundarios indeseables que la morfina.

55 Por otro lado, se sabe que las encefalinas (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met y Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) son inactivadas fisiológicamente por dos metalopeptidasas de zinc, la neprilisina (EC 3.4.24.11, NEP), que escinde el enlace Gly³-Phe⁴ (Malfroy *et al.* (1978) *Nature*, 276, 523-526), y la aminopeptidasa N (EC 3.4.11.2, APN), que corta el enlace Tyr¹-Gly² de estos péptidos. (Waksman *et al.* (1985) *Eur. J. Pharmacol.*, 117, 233-243; revisión en Roques *et al.* (1993) *Pharmacol. Rev.*, 45, 87-146).

60 La inhibición de estas dos actividades enzimáticas, protegiendo completamente las encefalinas (Bourgoin *et al.* (1986) *J. Pharm. Exp. Ther.*, 238, 360-366), revelan las actividades farmacológicas y en particular analgésicas y antidepresivas (Roques (2000) *Trends Pharmacol. Sci.*, 21, 475-483; Jutkiewicz *et al.* (2007) *CNS Drugs Reviews*, 13, 192-205 de los opiodes endógenos, las encefalinas.

65 Unos derivados aminofosfínicos, "verdaderos" inhibidores mixtos, es decir que inhiben conjuntamente la APN y la NEP, han sido descritos en patentes anteriores y publicaciones (WO9818803; WO2010010106; Chen *et al.*

(2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398-1408; Chen *et al.* (2001) *J. Med. Chem.*, 44, 3523-3530; Le Guen *et al.* (2003) *Pain*, 104, 139-148; Bonnard *et al.* (2015) *Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116).

5 Una buena actividad antinociceptiva, con una larga duración de acción, ha sido demostrada en numerosos modelos animales de nocicepción después de administración oral y/o iv (Chen *et al.* (2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398-1408; Chen *et al.* (2001) *J. Med. Chem.*, 44, 3523-3530; Le Guen *et al.* (2003) *Pain*, 104, 139-148; Bonnard *et al.* (2015) *Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116).

10 La utilización de estos compuestos como analgésicos tópicos oculares se ha descrito o sugerido nunca.

Tampoco se ha demostrado que unos profármacos de inhibidores mixtos de NEP y de APN podían hidrolizarse para dar un compuesto capaz de alcanzar su diana, permitiendo así una respuesta analgésica de larga duración.

15 Uno de los objetivos de esta invención es por lo tanto proporcionar nuevos compuestos de tipo aminofosfínicos capaces de inhibir conjuntamente las dos actividades enzimáticas (neprilisina y aminopeptidasa N) responsables de la degradación de las encefalinas, pudiendo estas últimas tener una acción en el marco de dolores oculares.

La invención tiene más particularmente por objeto unos compuestos que responden a la fórmula (I):

20 (I) $R_1-NH-CH(R_2)-P(=O)(OH)-CH_2-C(R_3)(R_4)-CONH-C(R_5)(R_6)-COOR_7$

En la que:

25 R_1 representa

- un hidrógeno
- un grupo (aciloxi)alquil carbamato $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$ en el que R y R' representan, independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo y R'' representa un grupo alquilo.

30 R_2 representa:

- una cadena hidrocarbonada, saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono

35 R_3 y R_4 representan independientemente uno del otro:

- un hidrógeno
- un grupo fenilo o bencilo, eventualmente sustituido en el núcleo fenilo por:
 - * 1 a 5 átomos de halógenos en particular el flúor o el bromo.
 - * un radical OH, SH, OR'' o SR'', teniendo R'' la misma definición que anteriormente.
 - * un grupo amino eventualmente mono- o di-sustituido por un grupo alifático, cíclico o lineal, de 1 a 6 átomos de carbono.
 - * un grupo trifluorometilo
 - * un grupo aromático o heteroaromático de 5 o 6 átomos
- un grupo heteroaromático de 5 o 6 átomos, que contiene 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, pudiendo los átomos de azufre y de nitrógeno estar oxidados en forma de S-óxido o de N-óxido.
- un metileno sustituido por un heterociclo de 5 o 6 átomos, aromático o saturado, siendo el heteroátomo un oxígeno, un nitrógeno o un azufre, pudiendo los átomos de nitrógeno y de azufre estar oxidados en forma de N-óxido o de S-óxido

60 R_3 y R_4 no representan simultáneamente un átomo de hidrógeno.

R_5 y R_6 representan independientemente uno del otro

- un átomo de hidrógeno
- una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono

R₇ representa

- un hidrógeno
- un radical CH₂COOR^{'''} o CH(CH₃)COOR^{'''}, representando R^{'''}
- * una cadena hidrocarbonada saturada de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituida por un grupo alcoxi de C₁ a C₃,
- * un grupo cicloalquilo de C₅ a C₈
- * un grupo fenilo, bencilo, heteroaromático o alquil heteroaromático.
- un grupo CH(R)O-C(O)OR' o CH(R)OC(O)R' en los que R y R' tienen las mismas definiciones que anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de los dolores oculares.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar ventajosamente para prevenir o aliviar un dolor ocular, en particular el síndrome de ojo seco.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar ventajosamente para prevenir o tratar los dolores neuropáticos de la córnea, en particular la hiperalgesia neuropática.

Dolor ocular

Los dolores neuropáticos tienen unas causas periféricas, centrales y pueden afectar específicamente a la córnea del ojo. Las causas de las neuropatías son numerosas, pero encuentran siempre su origen en el sufrimiento o el deterioro de fibras nerviosas, debidos a unas incisiones quirúrgicas, un traumatismo, unos virus (zona), unos trastornos metabólicos (diabetes), unos medicamentos neurotóxicos o una inflamación crónica. Los medicamentos actuales son poco eficaces, lo cual hace indispensable el descubrimiento y el desarrollo de nuevos compuestos.

La hiperalgesia neuropática de la córnea resulta de un disfuncionamiento del sistema de percepción y de control del dolor a nivel de la córnea. Se asocia a una molestia funcional marcada y a una sensibilidad persistente incrementada de la córnea (sensibilización periférica) en la ausencia de traumatismo manifiesto o estímulos nocivos (revisión en Belmonte *et al.* (2004) *Exp. Eye Res.*, 78(3), 513-525; Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2-14; Rosenthal *et al.* (2009) *Ocul. Surf.*, 7(1), 28-40).

La excitación continua de los nervios de la córnea a consecuencia de lesiones o de la irritación de ésta libera unos neuropéptidos y unos mediadores de la inflamación que aumentan la reacción inflamatoria (inflamación neurogénica), conduciendo así a la hiperalgesia. La hipersensibilidad corneal, la neuroinflamación, el dolor y la fotofobia son reportados en pacientes después de cirugía del ojo o tras una exposición química o tóxica, incluyendo la utilización repetida de cloruro de benzalconio, conservante habitual de los colirios. El dolor neuropático corneal también es una consecuencia de trastornos oculares, designada en general como síndrome de ojo seco. Esto comprende las causas inmunológicas no infecciosas tales como el síndrome de Goujerot-Sjögren o el lupus sistémico así como el zona oftálmico debido a *Herpesvirus zoster* (revisión en Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2-14; Yawn *et al.* (2013) *Mayo Clin. Proc.*, 88(6), 562-570). Hasta un 20% de los adultos de 45 o más años de edad están afectados por el síndrome de ojo seco, lo cual representa un problema de salud principal con unas consecuencias económicas y sociales graves (revisión en Friedman (2010) *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 21(4), 310-316; Pflugfelder (2008) *J. Manag. Care*, 14 (3 Suppl), S102-S106).

En casos muy numerosos, el síndrome de ojo seco es refractario al tratamiento y no existe una correlación real entre síntomas y signos asociados. Por ejemplo, mientras que la hiperalgesia de la córnea inflamatoria, debido a desecación de la superficie ocular (evaporación de ojo seco), es la forma más común de la hiperalgesia neuropática de la córnea, numerosos pacientes que presentan unos síntomas de sequedad ocular no tienen signos objetivos de ojo seco (reducción del volumen lacrimal), o de erosiones corneales superficiales. Además, la neuropatía puede preceder a veces unas alteraciones de la película lacrimal (Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2-14; Rosenthal *et al.* (2009), *Ocul. Surf.*, 7(1), 28-40).

Los compuestos prescritos para los dolores neuropáticos de la córnea comprenden una gran variedad de compuestos distintos tales como los opiáceos, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de los canales sódicos (anestésicos locales), los antiepilépticos, los antidepresivos tricíclicos y los análogos de GABA. Este arsenal sigue siendo sin embargo insuficiente y la naturaleza compleja del dolor corneal neuropático se pone en evidencia por el hecho de que no existe un tratamiento conocido único eficaz sobre los diferentes síntomas. Además, los efectos secundarios de numerosos agentes prescritos actualmente limitan la ventana terapéutica. El

dolor neuropático inflamatorio de la córnea representa por lo tanto una necesidad terapéutica no satisfecha (Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2-14; Rosenthal *et al.* (2009) *Ocul. Surf.*, 7(1), 28-40).

Compuestos de la invención:

5 En la presente invención, se entiende por “farmacéuticamente aceptable” lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica ni biológicamente ni indeseable de otro modo y que es aceptable para una utilización veterinaria así como farmacéutica humana.

10 Por “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto, se entiende designar en la presente invención unas sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en este caso, y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto madre. En el marco de la presente invención, se trata de sales de adición obtenidas con una base mineral u orgánica. Así, la sal formada corresponde:

- 15
- ya sea al reemplazo de un protón ácido por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino (Na^+ , K^+ o Li^+ , por ejemplo), un ion de metal alcalinotérreo (como Ca^{2+} o Mg^{2+}) o un ion de aluminio,
 - ya sea a la coordinación de este protón ácido con una base orgánica o inorgánica.

20 Las bases orgánicas aceptables comprenden unas aminas tales como el amoniaco, la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trietilamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de litio (litina), el hidróxido de potasio (potasa), el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio (sosa).

25 Ventajosamente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención serán unas sales de adición obtenidas con una base mineral u orgánica farmacéuticamente aceptable, tal como la litina, la sosa, la potasa, el amoniaco, una amina terciaria de fórmula $\text{NR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente unos de los otros un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, como la trietilamina, o también un aminoácido básico tal como la lisina o la arginina y sus derivados.

30 Por “insaturado”, se entiende, en el sentido de la presente invención, que la cadena hidrocarbonada comprende una o varias insaturación(es). Por “insaturación”, se entiende, en el sentido de la presente invención, un doble o triple enlace.

35 Por “átomo de halógeno”, se entiende, en el sentido de la presente invención, un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo. Ventajosamente, se trata de un átomo de flúor, de bromo o de cloro. Más ventajosamente, se trata de un átomo de flúor o de bromo, preferentemente de flúor.

40 Por grupo “amino”, se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo de fórmula $-\text{NR}^*\text{R}^{**}$, en la que R^* y R^{**} representan independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico, que comprende de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, átomos de carbono, o R^* y R^{**} forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de 5 o 6 eslabones, saturado o no, y que no comprenden otro heteroátomo que el nitrógeno que lleva los dos radicales R^* y R^{**} . En particular, el grupo amino puede ser un grupo $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NHPr}$, $-\text{NHiPr}$, $-\text{NHBu}$, $-\text{NHtBu}$, $-\text{NhtBu}$, piperidinilo o pirrolidinilo.

45 Por grupo “aromático”, se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo aromático, que comprende preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario, y que comprende uno o varios ciclos unidos, como por ejemplo un grupo fenilo o naftilo. Ventajosamente, se trata del fenilo.

50 Por grupo “heteroaromático”, se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo aromático tal como se ha definido anteriormente en el que uno o varios átomo(s) de carbono ha(n) sido reemplazado(s) por uno o varios heteroátomo(s), ventajosamente 1 a 4 y, más ventajosamente 1 a 2, tales como por ejemplo unos átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno, pudiendo los átomos de nitrógeno y de azufre estar eventualmente oxidados en forma de S-óxido o de N-óxido. Unos ejemplos de grupos heteroaromáticos son los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o también indilo.

55 Por “ciclo heteroaromático de 5 o 6 átomos”, se entiende en el sentido de la presente invención, un grupo heteroaromático tal como se ha definido anteriormente que comprende únicamente un solo ciclo de 5 o 6 átomos. Se trata en particular de un grupo tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo o también tetrazolilo.

60 Por “heterociclo”, se entiende en el sentido de la presente invención, un ciclo hidrocarbonado, ventajosamente de 5 o 6 átomos, de los cuales uno o varios átomo(s) de carbono ha(n) sido reemplazado(s) por uno o varios heteroátomo(s), ventajosamente 1 a 4, más ventajosamente 1 a 2, tales como por ejemplo unos átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno, pudiendo los átomos de azufre y nitrógeno estar eventualmente oxidados en forma

de N-óxido o de S-óxido. A menos que se especifique lo contrario, este ciclo podrá ser saturado o aromático.

En el caso de que el o los heteroátomo(s) es(son) seleccionado(s) de entre el nitrógeno y el azufre, el heterociclo puede ser en particular un grupo: piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tienilo, pirrazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, tiadiazolilo, tetrahidrotienilo o también tiazolilo.

Por "alquilo", se entiende en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Se trata en particular de los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo.

Por "cicloalquilo", se entiende en el sentido de la presente invención, un ciclo hidrocarbonado saturado que comprende de 5 a 8 átomos de carbono, en particular el grupo ciclohexilo, ciclopentilo o cicloheptilo.

Por "alquilheteroaromático", se entiende en el sentido de la presente invención, un grupo heteroaromático tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula por medio de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Se trata en particular de un grupo tenilmetilo o furilmetilo.

En una primera variante, R_1 representa un grupo (aciloxi)alquil carbamato $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$. En particular, R_1 representa un grupo $-C(=O)-O-CHMe-OC(=O)-CHMe_2$.

En una segunda variante, R_1 representa un átomo de hidrógeno.

También ventajosamente, el radical R_2 representa una cadena hidrocarbonada, saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente, el radical R_2 representa un grupo metilo.

Según una variante ventajosa de la invención, R_3 representa un átomo de hidrógeno y R_4 es tal como se ha definido anteriormente. Ventajosamente, R_3 representa un átomo de hidrógeno y R_4 representa un grupo bencilo eventualmente sustituido por 1 a 5 átomo(s) de halógeno tal(es) como el flúor o el bromo, un fenilo o un grupo heteroaromático de 5 o 6 eslabones. En particular, R_3 representa un átomo de hidrógeno y R_4 representa un grupo bencilo sustituido, en posición para, por un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, o por un fenilo.

También ventajosamente, el radical R_5 representa un átomo de hidrógeno.

También ventajosamente, el radical R_6 representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo.

También ventajosamente, el radical R_7 representa un átomo de hidrógeno o un bencilo.

Según una variante ventajosa de la invención, los radicales tienen el significado siguiente:

- R_1 representa un grupo $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$ en el que R representa un átomo de hidrógeno y R' y R'' representan un grupo alquilo;
- R_2 representa un grupo alquilo,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno;
- R_4 representa un grupo bencilo sustituido en posición para por un átomo de halógeno (bromo) o por un fenilo;
- R_5 representa un átomo de hidrógeno;
- R_6 representa un grupo alquilo;
- R_7 representa un átomo de hidrógeno.

Según un modo de realización particular, el compuesto de la invención se selecciona de entre los siguientes compuestos:

Éster bencílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Éster etílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

5 Éster etoxicarbonilo del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Éster bencílico del ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

10 Ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Éster bencílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

15 Ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Éster etílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

20 Éster etoxicarbonilo del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Éster bencílico del ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

25 Ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

Éster etílico del ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

30 Los compuestos de fórmula (I) han sido descritos como inhibidores dobles de la APN y de la NEP y presentan unas actividades analgésicas en numerosos modelos de dolores centrales o periféricos después tras una administración intravenosa u oral (Chen *et al.* (2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398-1408; Bonnard *et al.* (2015) *Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116).

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser sintetizados, por ejemplo, por unos procedimientos descritos en los documentos: FR 2 755 135 y FR 2 934 267. El compuesto 1, por ejemplo, puede ser sintetizar como se describe en Chen *et al.* (2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398-1408 y el compuesto 2, por ejemplo, puede ser sintetizado como se describe en Bonnard *et al.* (2015) *Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116.

40 Los compuestos de fórmula (I) están formulados de acuerdo con unos procedimientos descritos por el experto en la materia, en particular para la vía de administración deseada.

En particular, los compuestos están formulados en forma de una composición oftálmica, en particular de colirios, pomadas oftálmicas, geles oftálmicos, o insertos oftálmicos.

45 Preferentemente, las composiciones administradas de la presente invención serán formuladas como soluciones, suspensiones u otra dosificación para administración tópica, en particular una administración ocular. Por consiguiente, dichas composiciones son formuladas de manera que respeten: una buena tolerancia (en particular pH aceptable), una osmolaridad fisiológica. También se prefiere que las composiciones sean estériles y formuladas de manera que eviten una contaminación bacteriana durante la utilización. Las soluciones oftálmicas son ventajosamente límpidas, caracterizadas por una ausencia de partículas. Las suspensiones están
50 caracterizadas ventajosamente por un tamaño de partículas inferior a 25 µm. A título de formulaciones galénicas para administración ocular, se pueden citar:

55 - Los colirios: en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones estériles, que contienen uno o varios principios activos. Se prefieren los disolventes o mezclas de disolventes acuosos o hidrosolubles. Los colirios pueden estar acondicionados en embalaje multidosis o unidosis.

60 - Las pomadas oftálmicas, es decir, unas preparaciones semisólidas estériles, destinadas a ser aplicadas sobre la conjuntiva, que contienen uno o varios principios activos y unos excipientes apropiados (vaselina, parafina líquida).

65 - Los geles oftálmicos, es decir unas preparaciones semisólidas, estériles, destinadas a ser aplicadas sobre la conjuntiva, que contienen uno o varios principios activos y unos excipientes apropiados. El excipiente es ventajosamente un polímero hidrófilo gelificante en presencia de agua (carbómero, carbopol®, ácido poliacrílico).

- Los insertos oftálmicos, es decir unas preparaciones sólidas o semisólidas estériles, destinadas a ser

insertadas en el saco conjuntival. En general están constituidas por un depósito de principio activo encastrado en una matriz rodeada por una membrana que permite controlar la liberación. El principio activo se libera progresivamente.

5 Se utilizarán preferentemente las soluciones acuosas ya que son más fáciles de formular, y también es más fácil para un paciente administrarse dicha composición con la ayuda de una instilación de 1 o 2 gotas de la solución en el ojo afectado. Sin embargo, la composición también podrá ser una suspensión, un gel viscoso o semiviscoso u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas.

10 El vehículo utilizado preferentemente para las formulaciones oftálmicas de la presente invención es el agua milli-Q, y preferentemente una solución salina fisiológica. Con el fin de evitar cualquier deriva del pH durante el almacenamiento, el pH de dicha solución se mantendrá preferentemente entre 5,5 y 8, y más preferentemente entre 6,5 y 7,2, con el tampón apropiado tales como unos tampones acetatos, citratos, fosfatos o boratos. Las formulaciones también podrán contener los conservantes, estabilizantes y/o compuestos que favorecen la penetración convencionales, farmacéuticamente aceptables.

15 Así, la composición oftálmica es ventajosamente una solución acuosa, que tiene ventajosamente un pH que va de 5,5 a 8.

20 Las composiciones administradas de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente invención contienen una cantidad activa para una utilización oftálmica de un compuesto de fórmula (I). Esto significa una cantidad suficiente para prevenir o aliviar un dolor ocular. En general, las composiciones descritas en la presente invención contendrán de 0,01% a 3% (peso/volumen) de un compuesto de fórmula (I). Preferentemente, las composiciones de la presente invención contendrán de 0,1% a 1% (peso/volumen) de un compuesto de fórmula (I). Así, la composición oftálmica comprende ventajosamente de 0,01% a 3% en peso por volumen de dicho compuesto de fórmula (I), más ventajosamente de 0,1% a 1% (peso/volumen).

25 La composición administrada también podrá contener otros ingredientes variados tales como, pero no de manera exhaustiva, unos surfactantes, unos agentes que influyen en la osmolaridad, unos tampones, unos conservantes, unos co-solventes o unos agentes que aumentan la viscosidad.

30 Se pueden utilizar diferentes compuestos que influyen en la osmolaridad para ajustar la osmolaridad de una solución con el fin de acercarse a la composición de las lágrimas naturales. Por ejemplo, se puede utilizar el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el cloruro de magnesio, el cloruro de calcio, la dextrosa y/o el manitol con el fin de acercarse a la osmolaridad fisiológica (en general, del orden de 150-450 mOsm y preferentemente 250-350 mOsm).

35 Los conservantes que se pueden utilizar en las formulaciones oftálmicas de la presente invención pueden ser, pero no están limitados a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metil parabeno, propil parabeno, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Dichos conservantes se utilizan en general a una dosis de 0,001% a 1,0% peso/volumen.

40 Los agentes que actúan sobre la viscosidad que se pueden utilizar en las formulaciones oftálmicas de la presente invención pueden ser, pero no se limitan a, polioles monoméricos, povidona, hidroxipropilmetil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, carbómeros o hidroxietilcelulosa, dextranos tales como el dextrano 70, proteínas solubles en agua como la gelatina, etc.

45 Los agentes que actúan sobre la penetración que se pueden utilizar son por ejemplo, solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido u otros sulfóxidos, la dimetilacetamida y las pirrolidonas; algunos compuestos amidas de aminas heterocíclicas, glicoles (por ejemplo propilenglicol); carbonatos de propileno; ácido oleico; aminas alquiladas y otras sales derivadas de amonio; agentes de superficie variados aniónicos, catiónicos o no iónicos, etc.

50 En un modo de realización preferido, una formulación de la presente invención comprende una ciclodextrina, tal como la hidroxipropil beta-ciclodextrina o también la sulfobutil éter beta-ciclodextrina, o sulfonato de poliestireno sódico.

55 La composición oftálmica comprende así ventajosamente además ciclodextrina, tal como la hidroxipropil beta-ciclodextrina o la sulfobutil éter beta-ciclodextrina, o sulfonato de poliestireno sódico.

60 **Ejemplo de actividad farmacológica**

a) Prueba con Capsaicina

65 Con el fin de estudiar la actividad farmacológica de la presente invención en el caso de los dolores oculares, los compuestos de fórmula (I) se probaron en el modelo del dolor ocular inducido por la capsaicina.

En este modelo, utilizado previamente en la bibliografía (Gonzalez *et al.* (1993) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34(12), 3329-3335), en conejos adultos, el número de movimientos del párpado, el grado de apertura palpebral, la respuesta miótica y la vasodilación conjuntival evocada por una instilación bilateral de 30 µl de capsaicina (33 mM) se midieron en diferentes momentos tras la administración de un medicamento. Para ello, se compararon las respuestas a esta prueba en ojos los pretratados con diferentes inhibidores cálcicos (el diltiazem, el verapamil o la nifedipina) con los que solo habían recibido el vehículo. Por ejemplo, el diltiazem a unas dosis de 1 a 28 mM, administrado 15 minutos antes de la aplicación de capsaicina, disminuyó significativamente los movimientos de rascado, de hiperemia conjuntival, el cierre del ojo y la concentración elevada de proteína acuosa inducida por la capsaicina. Estos resultados sugieren que para una actividad dolorosa inducida por la capsaicina, el diltiazem disminuye ésta así como la inflamación neurogénica y que puede ser útil al mismo tiempo como un analgésico y como un agente antiinflamatorio del ojo.

Se ha mostrado asimismo que las respuestas contráctiles a la capsaicina eran parcialmente inhibidas por la morfina (5 × 100 µM) (Zhang *et al.* (1984) *Exp. Eye Res.*, 38, 153-163).

De la misma manera que en la rata, la aplicación tópica de una gota del sulfato de morfina (5 µM) atenúa el parpadeo de los ojos dependientemente de la concentración de la capsaicina. Sin embargo, la morfina no tiene ningún efecto en el parpadeo en la córnea de rata sana, no inflamada. Sobre todo porque los efectos analgésicos y antiinflamatorios de la morfina han sido bloqueados por la administración previa de antagonistas de los receptores opioides tales como la naloxona, el CTAP y el naltrindol. La morfina actúa en los receptores opioides mu y delta situados en la córnea de rata para atenuar la inflamación y la hiperalgesia (Zhang *et al.* (2003) *Pain*, 105, 455-65).

1) Tratamiento "Acute"

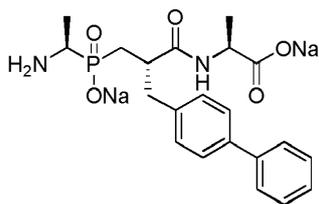
Se utilizó una prueba comparable a la descrita anteriormente (Gonzalez *et al.* (1993) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34(12), 3329-3335) para evaluar los compuestos de fórmula (I) de la presente invención en conejos albinos de Nueva Zelandia con como control positivo un antagonista TRPV1, la capsazepina, instilada a 5 mM (8 animales por grupo) en comparación con el vehículo solo, NaCl al 0,9% (3 animales).

El procedimiento seguido y la programación fueron los siguientes:

Día	Tiempo	Procedimiento	Examen del ojo
-		Examen clínico general, peso	Evaluación de la hiperemia conjuntiva Medición de apertura palpebral
D0	15 min antes de la inducción	Examen clínico general Administración del producto de prueba, control y de referencia (50 µl en el ojo derecho para el producto de prueba y el control y 30 µl en el ojo derecho para el producto de referencia)	Evaluación de hiperemia conjuntival
	Justo antes de la inducción	-	Evaluación de hiperemia conjuntiva Medición de apertura palpebral
	0	Inducción del dolor ocular con capsaicina (30 µl en el ojo derecho)	-
	1 min	-	Evaluación de hiperemia conjuntiva Medición de la apertura palpebral
	5 min		
	10 min		
	15 min		
	20 min		
	25 min		
	30 min		
	40 min		
	50 min		
60 min			
-			-

Ejemplo 1

Efecto analgésico del compuesto 1 (10 mM) en el modelo de dolor ocular inducido por capsaicina (33 mM)



Compuesto 1

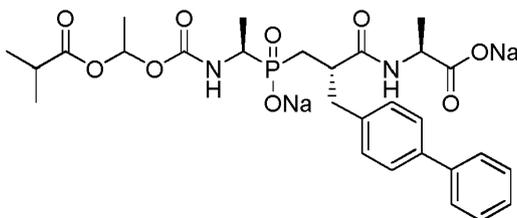
5 Los resultados se muestran en la figura 1 que representa el grado de apertura palpebral, en mm, en la pre-prueba, justo antes de la inducción del dolor y después a 5, 10, 15, 20, 25 y 30 min tras la inducción del dolor.

Histogramas grises: la solución administrada comprende NaCl al 0,9%

Histogramas negros: la solución administrada comprende 10 mM de compuesto 1

10 **Ejemplo 2**

Efecto analgésico del compuesto 2 (10 mM) en el modelo de dolor ocular inducido por capsaicina (33 mM)



15 Compuesto 2

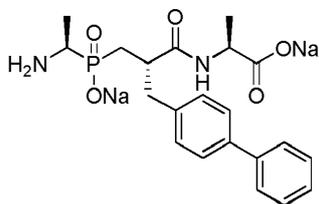
Los resultados se muestran en la figura 2 que representa el grado de apertura palpebral, en mm, en la pre-prueba, justo antes de la inducción del dolor y después a 5, 10, 15, 20, 25 y 30 min tras la inducción del dolor.

20 Histogramas grises: la solución administrada comprende NaCl al 0,9%

Histogramas negros: la solución administrada comprende 10 mM de compuesto 2

Ejemplo 3

25 Evaluación de dolor en la córnea observando la hiperemia conjuntival tras la inducción del dolor (una única instilación de capsaicina al 1% (33 mM) en el ojo derecho) en los conejos albinos. Pretratamiento mediante el compuesto a probar, 15 min antes de la instilación por capsaicina.



30 Compuesto 1

Los resultados se muestran en la figura 3 que representa la hiperemia conjuntival (escala: 0-3) en la pre-prueba, justo antes de la inducción del dolor y después a 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 min tras la inducción del dolor.

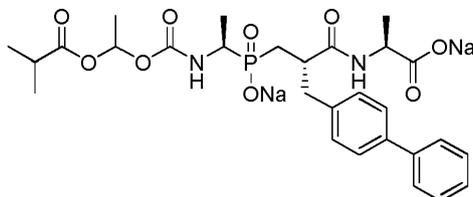
35 Histogramas blancos: la solución administrada comprende NaCl al 0,9%

Histogramas negros: la solución administrada comprende 5 mM de capsazepina (producto control de referencia)

40 Histogramas grises: la solución administrada comprende 10 mM de compuesto 1

Ejemplo 4

5 Evaluación de dolor de la córnea observando la hiperemia conjuntival tras la inducción del dolor (una única instilación de capsaicina al 1% (33 mM) en el ojo derecho) en los conejos albinos. Pretratamiento mediante el compuesto a probar, 15 min antes de la instilación por capsaicina.



Compuesto 2

10 Los resultados se muestran en la figura 4 que representa la hiperemia conjuntival (escala: 0-3) en la pre-prueba, justo antes de la inducción del dolor y después a 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 min tras la inducción del dolor.

15 Histogramas blancos: la solución administrada comprende NaCl al 0,9%

Histogramas negros: la solución administrada comprende 5 mM de capsazepina (producto control de referencia)

20 Histogramas grises: la solución administrada comprende 10 mM de compuesto 2

En las presentes condiciones experimentales, una única instilación del compuesto 1 o del compuesto 2 a 10 mM ha mostrado un efecto analgésico tras la inducción del dolor por la capsaicina, en la hiperemia conjuntival y la apertura palpebral, superior al producto de referencia, la capsazepina.

25 2) Tratamiento "Crónico"

Los compuestos de fórmula I de la presente invención también se probaron en unos ratones machos C57BL/6 (JANVIER LABS) de 8 semanas de edad, en una prueba con capsaicina (100 µM) después de un tratamiento dos veces al día durante 5 días de compuesto de fórmula I en una córnea lesionada previamente (con trefina de 1,5 mm de diámetro).

Ejemplo 5

35 Efecto analgésico del compuesto 2 en el modelo del dolor ocular inducido por la capsaicina (100 µM)

Se realizó una lesión epitelial corneal en la córnea derecha de ratones machos C57BL/6 (JANVIER LABS) con la ayuda de una trefina de 1,5 mm de diámetro. Una vez operados los animales, se realiza un tratamiento tópico dos veces al día, durante 4 días, con PBS 1X (5 animales por grupo) o con el compuesto 2 a 10 mM (5 animales por grupo).

40 El día 4, 15 minutos después de la última instilación, se instiló capsaicina 100 µM y se realizó el análisis de comportamiento.

45 Los resultados obtenidos correspondientes a la lesión solo con trefina antes de la capsaicina están representados en la figura 5 (eje de las ordenadas: tiempo de cierre palpebral en segundos).

Los resultados obtenidos después de la aplicación de la capsaicina están representados en la figura 6.

50 En estas condiciones experimentales, un tratamiento crónico mediante el compuesto 2 a 10 mM ha mostrado un efecto analgésico muy significativo (tiempo acumulado de cierre palpebral más corto), con respecto al grupo control que recibe PBS, después de la inducción del dolor en la prueba con capsaicina (100 µM).

a) Lesión corneal con la ayuda de una trefina en el ratón

55 En esta prueba, la desepitelialización del epitelio corneal del ojo izquierdo del ratón se realiza con la ayuda de una trefina de 1,5 mm de diámetro. Esta cirugía se realiza bajo un microscopio quirúrgico. Este acto dura como máximo 3 minutos por animal. La profundidad y la superficie de la desepitelialización de la córnea están estandarizadas y se controlan a continuación mediante un examen con lámpara de hendidura. La ventaja de esta herramienta quirúrgica es la estandarización de la lesión.

Unos ratones macho C57BL/6 así tratados, de 8 semanas de edad, reciben un tratamiento dos veces al día durante 5 días de compuesto de fórmula I o de PBS antes de la aplicación de capsaicina.

5 Ejemplo 6

Se induce un dolor suplementario mediante la capsaicina (100 μ M).

Se midió la sensibilidad (alodinia) mecánica corneal con la ayuda de filamentos de Von Frey, 5 días después del tratamiento, en unos ratones tratados con el compuesto 1 (10 mM), el compuesto 2 (10 mM) o para el grupo de control mediante PBS 1X (n = 5 animales por grupo).

Los resultados obtenidos se presentan en la figura 6 (eje de las ordenadas: peso del filamento de Von Frey en g). El histograma de la izquierda (negro) representa la respuesta de los ratones tratados con PBS, el histograma del medio representa la respuesta de los ratones tratados con el compuesto 1 y el histograma de la derecha representa la respuesta de los ratones tratados con el compuesto 2.

Un tratamiento tópico dos veces al día durante 5 días con el compuesto 1 o el compuesto 2, en una córnea previamente lesionada (trefina de 1,5 mm de diámetro), induce una disminución significativa, en la medición con los filamentos de Von Frey, de la sensibilidad mecánica (lo cual se traduce por un peso más elevado aceptable de filamento) en comparación con los resultados obtenidos en los ratones de control tratados con PBS 1X (n = 5 ratones por grupo).

25 b) Queratitis inducida por instilación crónica de cloruro de benzalconio (BAC) al 0,2%

La instilación crónica de cloruro de benzalconio al 0,2% induce una inflamación crónica de la córnea con generación de dolor ocular (Launay *et al.* (2016) *Neurobiol. Dis.*, 88 16-28). Este modelo se utilizó como modelo de queratitis química.

30 Ejemplo 7

Estudio de sensibilidad corneal en unos ratones tratados dos veces al día con el compuesto 2 durante 5 días tratados previamente con BAC al 0,2% durante 6 días.

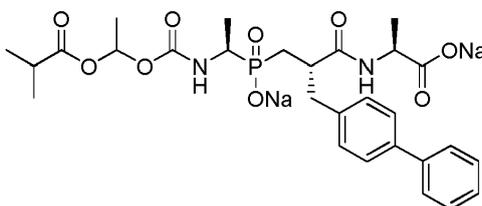
La sensibilidad mecánica corneal de los ratones machos C57BL/6, tratados con BAC al 0,2% durante 6 días, y después dos veces al día con el compuesto 2 durante 5 días, se evaluó en varios momentos mediante los filamentos de Von Frey, con respecto a un grupo de control que recibe dos veces al día PBS 1X (n = 10 animales por grupo). La utilización de los filamentos de Von Frey (aplicados en el centro de la córnea de cada animal consciente) es perfectamente factible para medir una alodinia mecánica corneal en el ratón. En un contexto de sequedad ocular, se produce una alodinia mecánica en el paciente: el simple hecho de cerrar el párpado induce sensación dolorosa. Por último, esta prueba de comportamiento es la que se acerca más a utilizada en clínica humana (Cochet Bonnet) para medir la sensibilidad mecánica corneal.

Los resultados obtenidos se presentan en la figura 7 (eje de las ordenadas: peso del filamento de Von Frey en g). El histograma de la izquierda representa la respuesta de los ratones tratados con PBS, mientras que el histograma de la derecha representa la respuesta de los ratones tratados con el compuesto 2. La figura 7 muestra que la alodinia mecánica inducida por el BAC al 0,2% es significativamente reducida (umbral de sensibilidad aumentado) en presencia del compuesto 2 (10 mM).

50 c) Modelo inflamatorio inducido por lipopolisacárido (LPS) en el ratón

El lipopolisacárido bacteriano (LPS, endotoxina) es un potente estimulador de las respuestas inflamatorias que contribuye a unas queratitis microbianas y a las úlceras de la córnea (Khatri *et al.* 2002 *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 43 2278-2284).

55 Ejemplo 8



Compuesto 2

Efecto del compuesto 2 en un modelo inflamatorio inducido por LPS (50 µg).

5 Se realiza una lesión epitelial corneal ("*scratch*") con una trefina (1,5 mm de diámetro) en el ratón, seguida por tratamiento tópico con LPS (50 µg, dos administraciones en los días 1 y 4) y después un tratamiento crónico dos veces al día durante 5 días con PBS 1X (grupo de control) o con el compuesto 2 (10 mM) (n = 6 animales por grupo), seguido por una instilación de capsaicina (100 µM) el 5º día.

10 Los resultados obtenidos se presentan en la figura 8 (eje de las ordenadas: tiempo de cierre palpebral en segundos). El histograma de la izquierda representa la respuesta de los ratones tratados con PBS, mientras que el histograma de la derecha representa la respuesta de los ratones tratados con el compuesto 2.

15 En estas condiciones experimentales de queratitis bacteriana inducida por el LPS, el tratamiento crónico mediante el compuesto 2 a 10 mM muestra por lo tanto un efecto analgésico muy significativo (tiempo acumulado de cierre de la hendidura palpebral más corto), con respecto al grupo de control que recibe PBS.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula (I):

5 (I) $R_1\text{-NH-CH(R}_2\text{)-P(=O)(OH)-CH}_2\text{-C(R}_3\text{)(R}_4\text{)-CONH-C(R}_5\text{)(R}_6\text{)-COOR}_7$

en la que:

10 R_1 representa

- un hidrógeno
- un grupo (aciloxi)alquil carbamato $\text{-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''}$ en el que R y R' representan, independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo y R'' representa un grupo alquilo.

15 R_2 representa:

- una cadena hidrocarbonada, saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono

20 R_3 y R_4 representan independientemente uno del otro:

- un hidrógeno
- un grupo fenilo o bencilo, eventualmente sustituido en el núcleo fenilo por:
 - * 1 a 5 átomos de halógenos en particular el flúor o el bromo.
 - * un radical OH, SH, OR'' o SR'', teniendo R'' la misma definición que anteriormente.
 - * un grupo amino eventualmente mono- o di-sustituido por un grupo alifático, cíclico o lineal, de 1 a 6 átomos de carbono.
 - * un grupo trifluorometilo
 - * un grupo aromático o heteroaromático de 5 o 6 átomos
- un grupo heteroaromático de 5 o 6 átomos, que contiene 1 o 2 heteroátomo(s) seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, pudiendo los átomos de azufre y de nitrógeno estar oxidados en forma de S-óxido o de N-óxido.
- un metileno sustituido por un heterociclo de 5 o 6 átomos, aromático o saturado, siendo el heteroátomo un oxígeno, un nitrógeno o un azufre, pudiendo los átomos de nitrógeno y de azufre estar oxidados en forma de N-óxido o de S-óxido

45 R_3 y R_4 no representan simultáneamente un átomo de hidrógeno.

R_5 y R_6 representan independientemente uno del otro

- un átomo de hidrógeno
- una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono

R_7 representa

- un hidrógeno
- un radical $\text{CH}_2\text{COOR}'''$ o $\text{CH(CH}_3\text{)COOR}'''$, representando R'''
 - * una cadena hidrocarbonada saturada de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituida por un grupo alcoxi de C_1 a C_3 ,
 - * un grupo cicloalquilo de C_5 a C_8
 - * un grupo fenilo, bencilo, heteroaromático o alquil heteroaromático.
- un grupo $\text{CH(R)O-C(O)OR}'$ o $\text{CH(R)OC(O)R}'$ en los que R y R' tienen las mismas definiciones que anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de los dolores oculares.

- 5 2. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, para prevenir o aliviar un dolor ocular, en particular el síndrome del ojo seco.
3. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1 o 2, para prevenir o tratar los dolores neuropáticos de la córnea, en particular la hiperalgesia neuropática.
- 10 4. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₁ representa un grupo (aciloxi)alquil carbamato -C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R".
- 15 5. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₁ representa un grupo -C(=O)-O-CHMe-OC(=O)-CHMe₂.
- 20 6. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₃ representa un átomo de hidrógeno.
7. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₄ representa grupo bencilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 átomo(s) de halógeno tal(es) como el flúor o el bromo, un fenilo o un grupo heteroaromático de 5 o 6 eslabones.
- 25 8. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₅ representa un átomo de hidrógeno.
9. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₆ representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo.
- 30 10. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R₇ representa un átomo de hidrógeno.
11. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se selecciona de entre los siguientes compuestos:
- 35 Éster bencílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- 40 Ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- 45 Éster etílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- Éster etoxicarboniloxi del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- 50 Éster bencílico del ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- Ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(1-isobutiriloxi-etoxicarbonilamino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- Éster bencílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- 55 Ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- Éster etílico del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(1-amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- 60 Éster etoxicarboniloxi del ácido 2-(2-Bifenil-4-ilmetil-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- 65 Éster bencílico del ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- Ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico
- Éster etílico del ácido 2-(2-(4-Bromo-bencil)-3-{hidroxi-[1-(amino)-etil]-fosfinoil}-propionilamino)-propiónico

12. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, formulado en forma de una composición oftálmica, en particular de colirios, pomadas oftálmicas, geles oftálmicos, o insertos oftálmicos.
- 5 13. Compuesto para su utilización según la reivindicación 12, caracterizado por que la composición oftálmica comprende de 0,01% a 3% en peso por volumen de dicho compuesto de fórmula (I), ventajosamente de 0,1% a 1% en peso por volumen.
- 10 14. Compuesto para su utilización según la reivindicación 12 o 13, caracterizado por que la composición oftálmica es una solución acuosa, que tiene ventajosamente un pH que va de 5,5 a 8.
- 15 15. Compuesto para su utilización según la reivindicación 12 a 14, caracterizado por que la composición oftálmica comprende además ciclodextrina, tal como la hidroxipropil beta-ciclodextrina o también la sulfobutil éter beta-ciclodextrina, o sulfonato de poliestireno sódico.

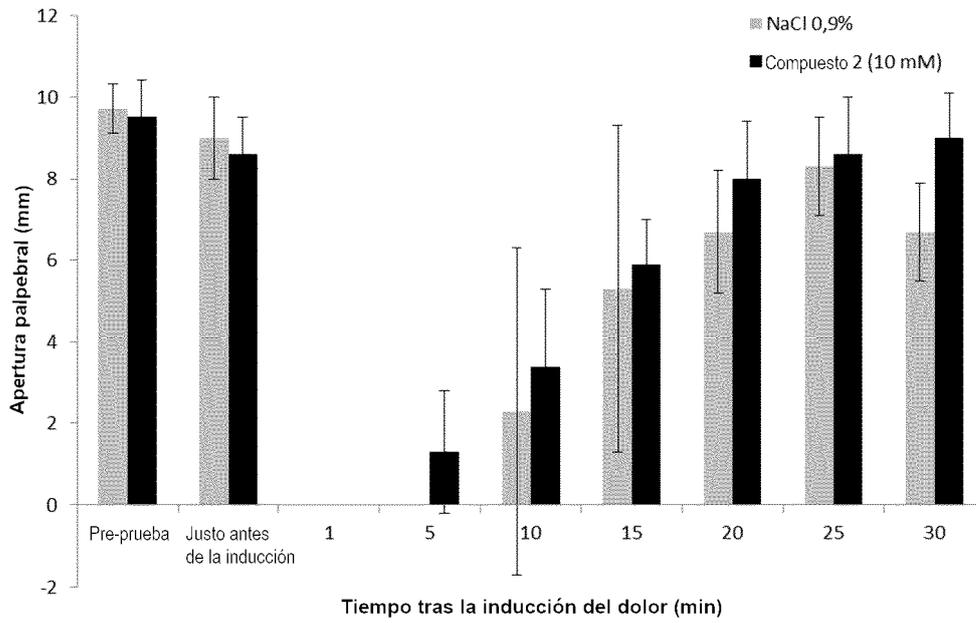


Fig. 1

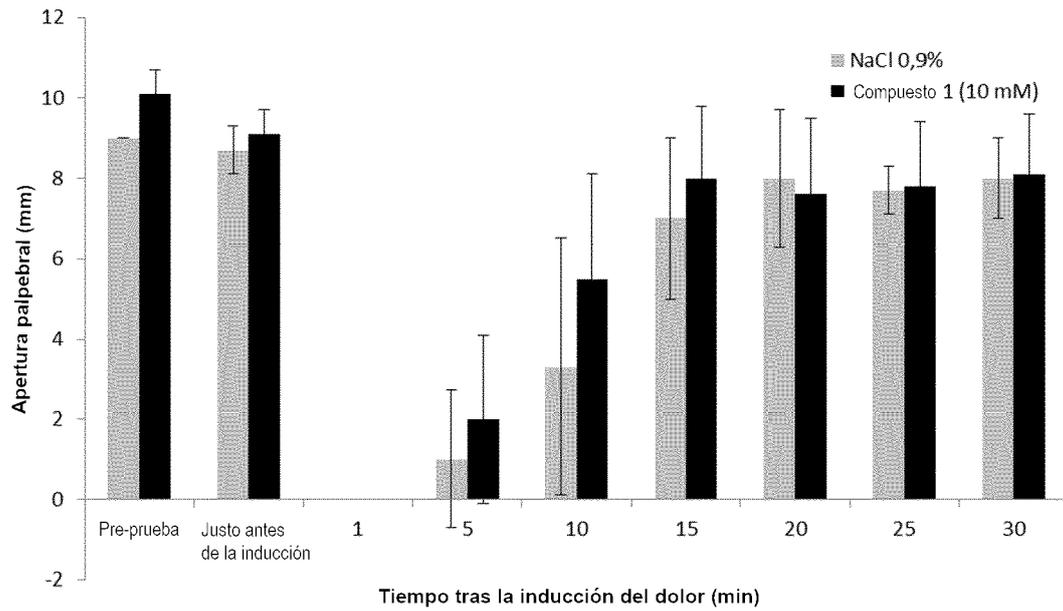


Fig. 2

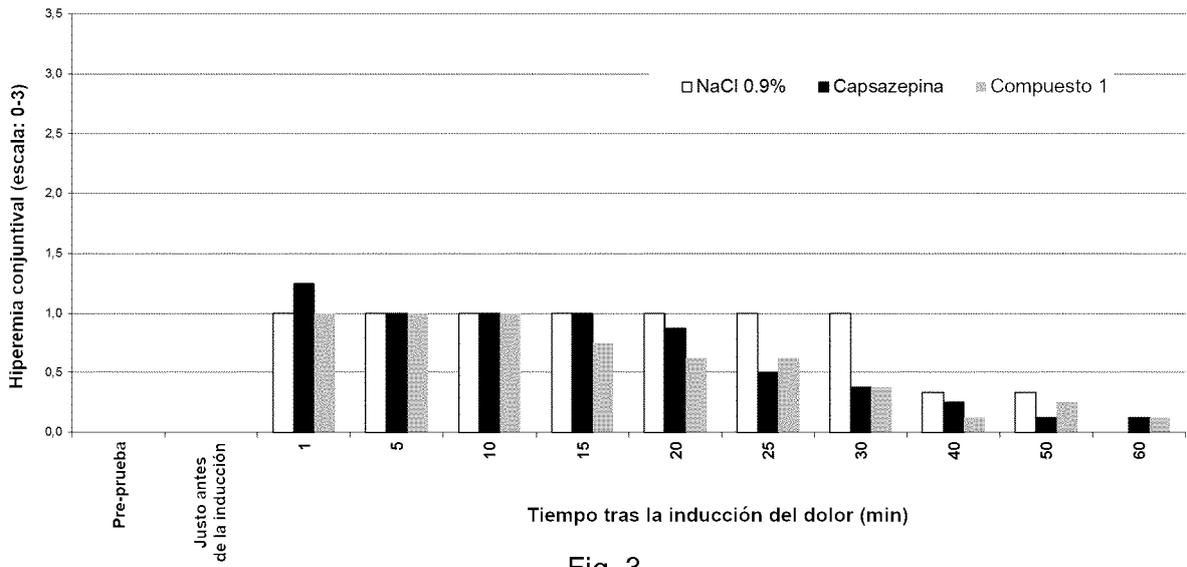


Fig. 3

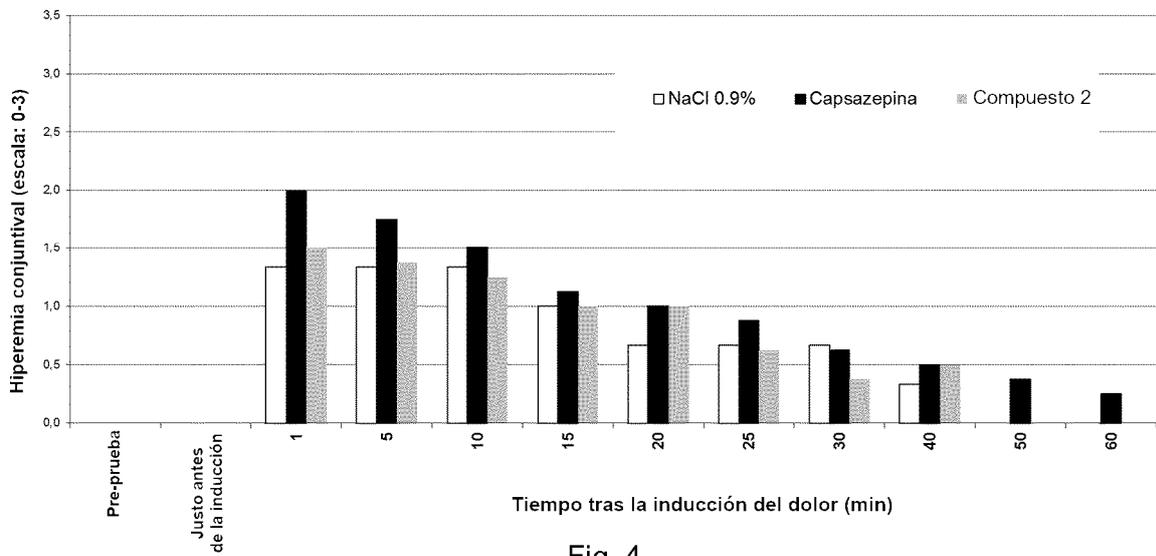


Fig. 4

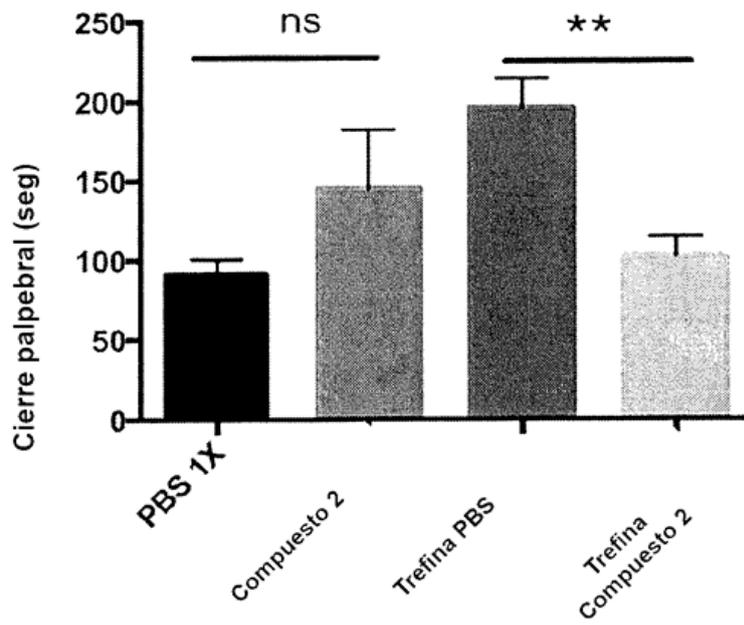


Fig. 5

Filamentos de Von Frey D5

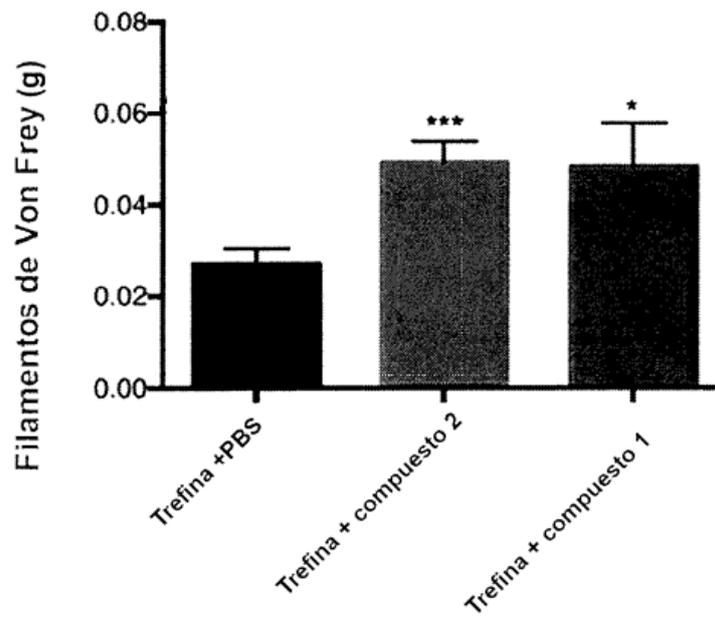


Fig. 6

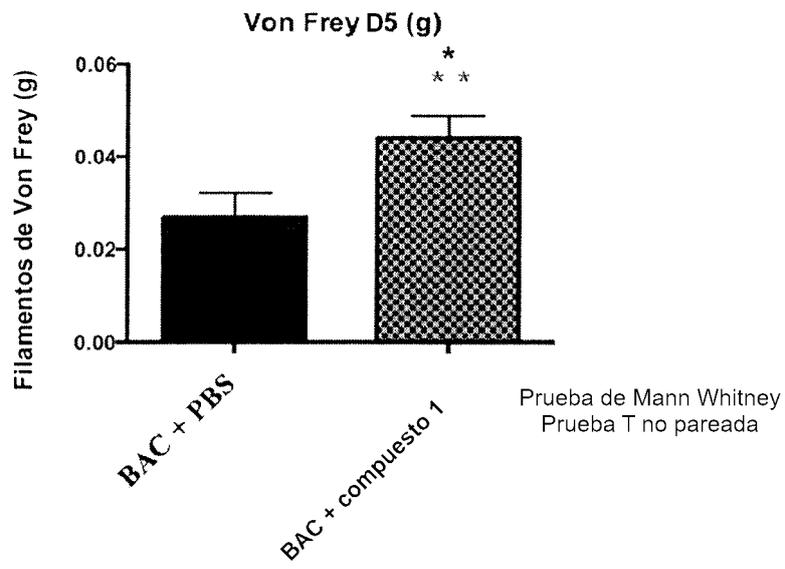


Fig. 7

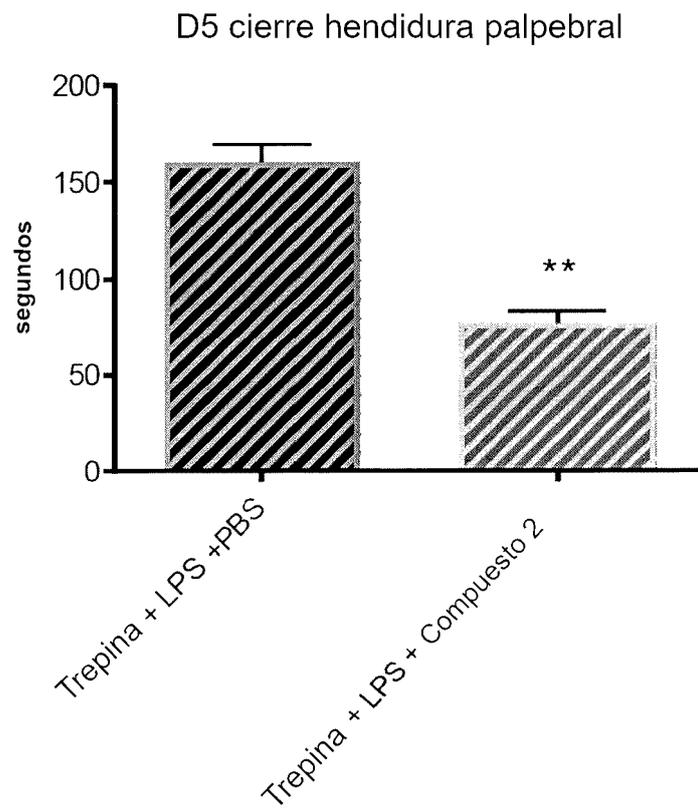


Fig. 8