



(21) 申請案號：105139517 (22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 30 日  
 (51) Int. Cl. : *A61K31/662 (2006.01)* *A61K47/40 (2006.01)*  
*A61P27/02 (2006.01)*  
 (30) 優先權：2015/11/30 法國 1561598  
 (71) 申請人：領先藥物公司 (法國) PHARMALEADS (FR)  
 法國  
 (72) 發明人：博拉斯 哈維 PORAS, HERVE (FR)；渥姆 米契爾 WURM, MICHEL (FR)；梅里  
 克帕莎堤年茲 史帝芬 MELIK PARSADANIANTZ STEPHANE (FR)；瑞克斯雷果  
 力果 安娜貝爾 REAUX-LE GOAZIGO ANNABELLE (FR)  
 (74) 代理人：惲軼群；劉法正  
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：8 共 39 頁

## (54) 名稱

用於預防及治療眼疼痛之氨基磷衍生物

AMINOPHOSPHINIC DERIVATIVES FOR PREVENTING AND TREATING OCULAR PAIN

## (57) 摘要

用於預防及治療眼疼痛之氨基磷衍生物

本發明係有關於用於治療及/或預防眼疼痛之式(I)的化合物  $R_1-NH-CH(R_2)-P(=O)(OH)-CH_2-C(R_3)(R_4)-CONH-C(R_5)(R_6)-COOR_7$ 。

Aminophosphinic derivatives for preventing and treating ocular pain

The invention relates to compounds of formula (I)  $R_1-NH-CH(R_2)-P(=O)(OH)-CH_2-C(R_3)(R_4)-CONH-C(R_5)(R_6)-COOR_7$  for use in the treatment and/or prevention of ocular pain.

**【發明摘要】****【中文發明名稱】**

用於預防及治療眼疼痛之氨基磷衍生物

**【英文發明名稱】**AMINOPHOSPHINIC DERIVATIVES FOR PREVENTING AND TREATING  
OCULAR PAIN**【中文】**

用於預防及治療眼疼痛之氨基磷衍生物

本發明係有關於用於治療及/或預防眼疼痛之式(I)的化合物

$$R_1-NH-CH(R_2)-P(=O)(OH)-CH_2-C(R_3)(R_4)-CONH-C(R_5)(R_6)-COOR_7。$$
**【英文】**

Aminophosphinic derivatives for preventing and treating ocular pain

The invention relates to compounds of formula

(I)

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

for use in the treatment and/or prevention of ocular pain.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於預防及治療眼疼痛之氨基磷衍生物

### 【英文發明名稱】

AMINOPHOSPHINIC DERIVATIVES FOR  
PREVENTING AND TREATING OCULAR PAIN

### 【技術領域】

#### 【0001】發明領域

本發明係有關於眼疼痛之預防及治療。

### 【先前技術】

#### 【0002】發明背景

疼痛為身體對局部刺激之痛覺反應(nociceptive response)。中樞神經系統之痛知覺必須由末梢神經纖維傳遞痛性刺激。當組織受刺激時，不論是熱、機械或化學刺激，電化學信號從感覺神經末梢傳遞至脊柱，以及從該處向大腦，於大腦感覺到疼痛。

【0003】有起源高度不同的各種疼痛，其等之治療係根據疼痛的種類及其病原學而徹底不同。

【0004】眼疼痛為一種特定形式的疼痛，出現於許多病況下，例如舉例而言意外創傷、外科方法、眼色素層炎、乾眼症或糖尿病性神經病變。

【0005】一般用於治療眼疼痛之藥品為局部或全身性非類固醇消炎藥、全身性鎮痛藥、局部麻醉劑或者，在極端的情況下，全身性鴉片劑。此等治療的療效有限且有全身性或局部的副作用。局部麻醉劑透過直接抑制神經傳

遞來作用於疼痛。其等之使用局限於醫生監督下短暫的投與，因為其等之作用機轉於纖維母細胞及周圍的神經細胞誘發細胞位準之抑制作用。為此之故，即使局部麻醉劑可以緩和痛覺(pain sensation)，但組織癒合及生理會受損。因此找到沒有麻醉劑活性，當局部地施用於疼痛的眼睛時，有效且耐受性良好的其他鎮痛劑是很重要的。

【0006】鴉片劑，例如硫酸嗎啡，使用於全身性地治療嚴重的眼疼痛，但是其等具有許多非所欲的作用，例如鎮靜、噁心、便秘、呼吸抑制，此大大地限制其等之使用途，特別是慢性眼疼痛。

【0007】局部的投與嗎啡顯現出會緩解狗(Stiles等人(2003) *Am. J. Vet. Res.*, 64, 813–818)以及兔子(Wenk等人(2003) *Pain*, 105, 455–465)的角膜損傷相關的疼痛，而沒有使角膜傷口的癒合遲滯(Stiles等人(2003) *Am. J. Vet. Res.*, 64, 813–818)。

【0008】痛覺衝動之知覺、傳遞及調控依賴幾種神經傳導物，特別是腦啡(Met-腦啡及Leu-腦啡)。腦啡為五肽、內生性類鴉片，首次於哺乳動物的腦內發現(Hughes等人(1975) *Nature*, 258, 577–580)。其等主要結合二種受體類型， $\mu$ 及 $\delta$ 類鴉片受體(Lord等人(1977) *Nature*, 267, 495–499)，其等的功能及局部化(localization)是不同的(Waksman等人(1986) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83, 1523–1527)。

【0009】於腦室內(intracerebroventricular)投與外

源性腦啡之後，業已顯示出鎮痛性質(Belluzzi等人(1976) *Nature*, 260, 625–626)。然而，由於酵素非常快速的代謝此等胜肽，此反應為非常短暫的。經修飾使得其等能抵抗酶催化降解作用之合成性腦啡類似物，業已顯示出與嗎啡的鎮痛性質相等的鎮痛性質，但是亦展現出像嗎啡一樣的非所欲副作用。

【0010】再者，已知二種鋅金屬肽酶使腦啡(Tyr–Gly–Gly–Phe–Met及Tyr–Gly–Gly–Phe–Leu)而生理上不活化，腦啡肽酶(neprilysin)(EC 3.4.24.11，NEP)，其使Gly<sup>3</sup>–Phe<sup>4</sup>鍵分裂開(Malfroy等人(1978) *Nature*, 276, 523–526)，以及胺肽酶N(EC 3.4.11.2, APN)，其使此等胜肽之Tyr<sup>1</sup>–Gly<sup>2</sup>鍵分裂開。(Waksman等人(1985) *Eur. J. Pharmacol.*, 117, 233–243；於Roques等人(1993) *Pharmacol. Rev.*, 45, 87–146中回顧)。

【0011】此等二種酵素活性之抑制，透過充分保護腦啡(Bourgoin等人(1986) *J. Pharm. Exp. Ther.*, 238, 360–366)，顯露出內生性類鴉片，腦啡之藥理，以及特別為鎮痛及抗憂鬱劑活性(Roques (2000) *Trends Pharmacol. Sci.*, 21, 475–483；Jutkiewicz等人(2007) *CNS Drugs Reviews*, 13, 192–205)。

【0012】先前的專利及刊物業已描述氨基磷衍生物，“真正”混合的抑制劑，亦即，共同抑制APN及NEP(WO9818803；WO2010010106；Chen等人(2000) *J.*

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

【0013】於數目眾多的痛覺(nociception)動物模式，口服及/或IV投與後，業已顯示出滿意的鎮痛活性，伴隨長持續時間的作用(Chen等人(2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398–1408 ; Chen等人(2001) *J. Med. Chem.*, 44, 3523–3530 ; Le Guen等人(2003) *Pain*, 104, 139–148 ; Bonnard 等人(2015) *Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116)。

【0014】該化合物作為局部用的眼部鎮痛藥之用途業已經被揭示或暗示。

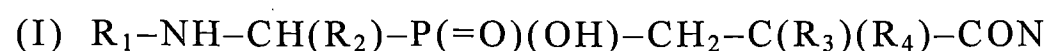
【0015】混合的NEP及APN抑制劑之前驅藥物(prodrugs)從未被證明，能水解以提供一種能夠到達其標靶，且因此能持久的鎮痛反應的化合物。

### 【發明內容】

#### 【0016】發明概要

本發明的一個目的因而係要提供新穎的氨基磷類的化合物，其能夠共同地抑制負責腦啡降解之二種酵素的活性(腦啡肽酶及胺肽酶N)，後者能於眼疼痛的情況下作用。

【0017】本發明更特別地具有一種式(I)的目標化合物：





其中：

$\text{R}_1$  表示

- 氫

-(醯氧基)烷基胺甲酸酯基團  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}''$ ，其中  $\text{R}$  及  $\text{R}'$  獨立地表示氫、烷基基團，以及  $\text{R}''$  表示烷基基團；

$\text{R}_2$  表示：

-飽和的或不飽和的、線性或分支的烴鏈，其具有1至6個碳原子；

$\text{R}_3$  及  $\text{R}_4$  獨立地表示：

-氫；

-苯基或苯甲基基團，該苯基環上可選擇性地由下列予以取代：

\* 1至5個鹵素原子，特別為氟或溴，

\*  $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{OR}''$  或  $\text{SR}''$  基(radicals)， $\text{R}''$  具有如以上相同的界定，

\* 可選擇性地由下列予以單或雙取代之氨基(amino)基團：脂肪族、環狀或線性基團，具有1至6個碳原子，

\* 三氟甲基基團，或

\* 具有5或6個原子之芳香族或雜芳香族基團；

-具有5或6個原子之雜芳香族基團，其含有選自於氧、氮或硫之1或2個雜原子，該硫及氮原子被可選擇性地氧化

成S-氧化物或N-氧化物形式；

-亞甲基，其被芳香族或飽和的5-或6-員雜環取代，該雜原子為氧、氮或硫，該氮及硫原子被可選擇性地氧化成N-氧化物或S-氧化物形式；

$R_3$ 及 $R_4$ 不同時表示氫原子；

$R_5$ 及 $R_6$ 獨立地表示

-氫原子，

-飽和的或不飽和的、線性或分支的烴鏈，其具有1至6個碳原子；

$R_7$ 表示：

-氫，

- $CH_2COOR'''$ 或 $CH(CH_3)COOR'''$ 基， $R'''$ 表示：

\*具有1至6個碳原子之飽和的烴鏈，其可選擇性地被 $C_1$ 至 $C_3$ 烷氧基基團取代，

\* $C_5$ 至 $C_8$ 環烷基基團，

\*苯基、苯甲基、雜芳香族或烷基雜芳香族基團；

- $CH(R)O-C(O)OR'$ 或 $CH(R)OC(O)R'$ 基團，其中 $R$ 及 $R'$ 具有如以上相同的界定；

或是該化合物之藥學上可接受的鹽類供使用於治療及/或預防眼疼痛。

**【0018】**如本發明之化合物可以有利地用於預防或緩解眼疼痛，特別是乾眼症。

**【0019】**如本發明之化合物可以有利地用於預防或治療角膜神經性病變疼痛，特別是神經性病變痛覺過敏。

## 眼疼痛

【0020】神經性病變疼痛有末梢及中樞的原因，以及可特定地影響眼睛的角膜。神經性病變的原因很多，但總是根源於外科切口、創傷、病毒(帶狀疱疹)、代謝失調(糖尿病)、神經毒性藥品或慢性發炎引致的受損或害病的神經纖維。目前的藥品是相對無效的，這使得發現及開發新穎的化合物是必要的。

【0021】角膜神經性病變痛覺過敏涉及功能不良性角膜疼痛控制及知覺系統。於沒有明顯的創傷或有害刺激之下，其與顯著不適及持續提高的角膜敏感性(末梢致敏化(peripheral sensitization))相關聯(於 Belmonte 等人(2004) *Exp. Eye Res.*, 78(3), 513–525；Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2–14；Rosenthal 等人(2009) *Ocul. Surf.*, 7(1), 28–40 中回顧)。

【0022】由於損傷或刺激之角膜神經連續興奮會釋放神經肽及發炎介質，此使發炎反應(神經性發炎)增高，因此導致痛覺過敏。於眼睛外科手術或化學或毒性暴露，包括重複使用氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)，其為一種點眼劑經常使用的防腐劑，之後的病人中有報告角膜過敏性、神經炎症(neuroinflammation)、疼痛及畏光。角膜神經性病變疼痛也是眼部失調的後果，通常稱為乾眼症。此包括非感染性免疫的原因，例如古-斯氏症候群(Gougerot–Sjögren syndrome)或全身性紅斑狼瘡(systemic lupus)，以及水痘帶狀疱疹病毒造成的眼

部帶狀疱疹(herpes zoster ophthalmicus) (於Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2–14 ; Yawn等人 (2013) *Mayo Clin. Proc.*, 88(6), 562–570中回顧)。高達20%超過45歲的成人受乾眼症侵襲，此代表具有相當的經濟和社會影響之主要健康問題(於Friedman (2010) *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 21(4), 310–316 ; Pfugfelder (2008) *J. Manag. Care*, 14 (3 Suppl), S102–S106中回顧)。

【0023】在許多情況下，乾眼症對治療是不反應的(refractory)，以及在相關的症狀與徵象之間沒有真正的相關性。舉例而言，雖然由於眼表乾燥(蒸發性乾眼)所致的發炎角膜痛覺過敏，是最常見的角膜神經性病變痛覺過敏形式，但是許多有乾眼症狀的病人沒有客觀的乾眼徵象(眼淚體積減少)或淺層角膜糜爛。並且，神經性病變有時可以在淚膜的變化之前(Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2–14 ; Rosenthal等人(2009), *Ocul. Surf.*, 7(1), 28–40)。

【0024】角膜神經性病變疼痛之處方化合物包括種類繁多截然不同的化合物，例如鴉片劑、非類固醇消炎藥、鈉通道抑制劑(局部麻醉劑)、抗癲癇藥、三環抗憂鬱劑及GABA類似物。然而，此聚集(arsenal)仍然不足，以及沒有已知的單一治療對於各種的症狀是有效的，這一事實顯示出角膜神經性病變疼痛之複雜性。並且，目前許多處方的製劑之副作用限制了治療窗(therapeutic window)。角膜發炎神經性病變疼痛因此表示未滿足的治療需求

(Rosenthal & Borsook (2012) *Ocul. Surf.*, 10(1), 2–14 ; Rosenthal等人(2009) *Ocul. Surf.*, 7(1), 28–40)。  
如本發明之化合物：

【0025】於本發明中，“藥學上可接受的”被理解為有用於製備藥學組成物者，其通常為安全、無毒的且不是生物上也不是其他方面非所欲的，並且於獸用及人類藥學使用為可接受的。

【0026】用詞，一化合物之“藥學上可接受的鹽類”於本發明中係打算意指鹽類為藥學上可接受者，如本文中所界定者，以及其具有所欲的母化合物(parent compound)之藥理學活性。於本發明的情況下，其等為以礦物鹼或有機鹼所獲得的加成鹽形式。形成的鹽類因此由下列組成：

-以一金屬離子置換質子酸，舉例而言，一鹼金屬離子(舉例而言， $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 或 $\text{Li}^+$ )、一鹼土金屬離子(例如 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Mg}^{2+}$ )或鋁離子，

-或者使該質子酸與有機或無機鹼配位。

【0027】可接受的有機鹼包括胺類，例如氨、二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基還原葡萄糖(N-methylglucamine)、三乙醇胺、三乙胺、氨丁三醇(tromethamine)等等。可接受的無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鉀(鉀鹼(potash))、碳酸鈉及氫氧化鈉(蘇打(soda))。

【0028】有利地，如本發明的化合物之藥學上可接受的鹽類，會是以藥學上可接受的礦物或有機鹼獲得的加成鹽，例如氫氧化鋰、蘇打、鉀鹼、氨、具有式 $\text{NR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ 之

三級胺、乙醇胺、N-甲基還原葡萄糖(N-methylglucamine)，其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 獨立地表示如下所界定之烷基基團，例如三乙胺，或是鹼性胺基酸，例如離胺酸或精胺酸及其衍生物。

【0029】按“不飽和的”，本發明所指，是表示烴鏈含有一個或更多個不飽和。按“不飽和”，本發明所指，是表示雙或參鍵。

【0030】按“鹵原子”，本發明所指，是表示氟、溴、氯或碘原子。有利地，其為氟、溴或氯原子。更有利地，其為氟或溴原子，較佳為氟。按“氨基(amino)”基團，本發明所指，是表示一種具有式 $-NR^*R^{**}$ 的基團， $R^*$ 及 $R^{**}$ 獨立地表示一氫原子或飽和的或不飽和的、線性、分支的或環狀烴基團，其具1至6個，較佳為1至4個碳原子，或者 $R^*$ 及 $R^{**}$ 與帶有其等之氮原子一起形成一種具有5或6個鍵聯之可選擇性飽和的雜環，以及除了帶有二個基(radicals) $R^*$ 及 $R^{**}$ 之氮原子以外，不包含任何雜原子。特別地，氨基基團可以為一種 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHPr$ 、 $-NHiPr$ 、 $-NHBu$ 、 $-NhiBu$ 、 $-NhtBu$ 、哌啶基或吡咯烷基基團。

【0031】按“芳香族”基團，本發明所指，除非另外指明，是表示一種芳香族基團，較佳包含5至10個碳原子，以及包含一個或更多個稠合環，例如舉例而言苯基或萘基基團。有利地，其為苯基。

【0032】按“雜芳香族”基團，本發明所指，是表示如

上所界定的任何芳香族基團，其中一個或更多個碳原子業已被一個或更多個雜原子所取代，有利地為1至4個，更有利地為1至2個，例如舉例而言硫、氮或氧原子，硫及氮原子被可選擇性地氧化成S-氧化物或N-氧化物形式。雜芳香族基團之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基、四唑基或吲哚基(indyl)基團。

**【0033】**按“5或6員雜芳香族環”，本發明所指，是表示一種如上所界定的雜芳香族基團，其包含具有5或6個原子的單環。其特別是噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基或四唑基基團。

**【0034】**按“雜環”，本發明所指，是表示一種如上所界定的烴環，有利地具有5或6個碳原子，其中一個或更多個碳原子業已被一個或更多個雜原子所取代，有利地為1至4個，更有利地為1至2個，例如舉例而言硫、氮或氧原子，硫及氮原子被可選擇性地氧化成S-氧化物或N-氧化物形式。除非另外指明，該環可以為飽和的或芳香族。

**【0035】**設若該一個或更多個雜原子係選自於氮或硫，該雜環可以，特別是哌啶基、吡咯烷基、吡咯基、噻吩基、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、哌吡基、噻二唑基、四氫噻吩基或噻唑基基團。

**【0036】**按“烷基”，本發明所指，是表示一種線性或分支的飽和的烴鏈，其含有1至4個碳原子，除非另外指明。其可以，特別是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁

基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、正己基基團。

【0037】按“環烷基”，本發明所指，是表示一種飽和的烴環，其含有5至8個碳原子，特別是環己基、環戊基或環庚基基團。

【0038】按“烷基雜芳香族”，本發明所指，是表示一種如上所界定的雜芳香族基團，其經由如上所界定的烷基基團而連結至該分子。其可以，特別是噻吩甲基甲基(thenylmethyl)或呋喃甲基基團。

【0039】於第一個變體中， $R_1$ 表示一種(鹼氧基)烷基胺甲酸酯基團 $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$ 。特別地， $R_1$ 表示一種 $-C(=O)-O-CHMe-OC(=O)-CHMe_2$ 基團。

【0040】於第二個變體中， $R_1$ 表示一氫原子。

【0041】同樣有利地，基(radical) $R_2$ 表示一種線性或分支的飽和的烴鏈，其含有1至4個碳原子。較佳地，基 $R_2$ 表示一甲基基團。

【0042】依據本發明一個有利的變體， $R_3$ 表示一氫原子，以及 $R_4$ 係如以上所界定。有利地， $R_3$ 表示一氫原子，以及 $R_4$ 表示一苯甲基基團，其可選擇性地由下列予以取代：1至5個鹵素原子例如氟或溴、一苯基或是5或6員雜芳香族基團。特別地， $R_3$ 表示一氫原子，以及 $R_4$ 表示一苯甲基基團，其可選擇性地由1個鹵素原子例如溴原子，或是一苯基，予以對位取代。

【0043】同樣有利地，基(radical) $R_5$ 表示一氫原子。

【0044】同樣有利地，基 $R_6$ 表示一烷基基團，例如甲基基團。

【0045】同樣有利地，基 $R_7$ 表示一氫原子或一苯甲基。

【0046】依據本發明一個有利的變體，該等基具有下列意義：

- $R_1$ 表示 $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$ 基團，其中 $R$ 表示一氫原子，以及 $R'$ 及 $R''$ 表示一烷基基團；

- $R_2$ 表示一烷基基團，

- $R_3$ 表示一氫原子；

- $R_4$ 表示一苯甲基基團，其可選擇性地由1個鹵素原子(溴)或是一苯基，予以對位取代；

- $R_5$ 表示一氫原子；

- $R_6$ 表示一烷基基團；

- $R_7$ 表示一氫原子。

【0047】依據一特定具體例，本發明的化合物係選自於下列化合物：

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙

氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙氧基羰基氧基酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙氧基羰基氧基酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙酯

**【0048】** 式(I)的化合物業已被描述為APN及NEP之雙重抑制劑，以及於許多中樞或末梢疼痛的模式內、靜脈內或口服投與之後具有鎮痛活性(Chen等人(2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398-1408 ; Bonnard等人(2015)

*Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116)。

【0049】式(I)的化合物可以舉例而言，藉由FR 2 755 135及FR 2 934 267內描述的方法予以合成。化合物1，舉例而言，可以如Chen等人(2000) *J. Med. Chem.*, 43, 1398–1408中所述的方式予以合成，以及化合物2，舉例而言，可以如Bonnard等人(2015) *Pharmacol. Res. Persp.*, 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116中所述的方式予以合成。

【0050】式(I)的化合物係依據熟悉此藝者所述的方法予以調配，特別是供所欲的投與途徑。

【0051】特別地，該化合物係調配成一種眼用組成物，尤其是點眼劑、眼用軟膏、眼用凝膠或眼用嵌入物。

【0052】優先地，本發明投與的組成物會調配成溶液、懸浮液或其他的劑量形式供局部的投與，特別是供眼部投與。結果，調配此等組成物以使得具有：良好的耐受性(特別是可接受的pH)、生理滲透壓。還較佳的是無菌且調配成能於使用期間避免細菌污染的組成物。眼部溶液有利地為澄清的，特徵在於沒有顆粒。懸浮液有利地特徵在於粒徑小於25微米( $\mu\text{m}$ )。特別可以提及的供眼部投與之蓋倫(galenic)調配物：

-點眼劑：以無菌溶液、懸浮液、乳液的形式，含有一種或更多種活性成份。含水或水溶性溶劑或溶劑混合物為較佳的。點眼劑可以包裝成單一或多劑量包裝。

-眼用軟膏，亦即，旨在施用於結膜之無菌半固體製備物，含有一種或更多種活性成份及合適的賦形劑(石油膠、液態石蠟)。

-眼用凝膠，亦即，旨在施用於結膜之無菌半固體製備物，含有一種或更多種活性成份及合適的賦形劑。賦形劑有利地為一種親水聚合物，其於水存在下膠化(卡波姆(carbomer)、卡波普<sup>®</sup>(carbopol<sup>®</sup>)、聚丙烯酸)。

-眼用嵌入物，亦即，旨在嵌入結膜囊的無菌固體或半固體製備物。其等通常由活性成份儲積所組成，其包埋在基質內由釋放-控制膜圍繞。活性成份被逐步釋放。

**【0053】** 較佳會使用水溶液，因為其等更容易調配，以及病人投與此一組成物也是更容易的，利用1或2滴的溶液滴入受侵襲的眼睛。但是，該組成物亦可以為一種懸浮液、黏性或半黏性凝膠或其他類型的固體或半固體組成物。

**【0054】** 本發明的眼部調配物使用之載體(vehicle)較佳為milliQ水，以及優先地為生理食鹽水。為了避免儲存期間的任何pH飄移，此一溶液的pH較佳會用合適的緩衝液，例如醋酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽或硼酸緩衝液，以保持在5.5與8之間，以及優先為在6.5與7.2之間。調配物也可以含有慣用的藥學上可接受的防腐劑、穩定劑及/或促進穿透的化合物。

**【0055】** 因此，該眼用組成物有利地為一種水溶液，其有利地具有5.5至8之pH。

**【0056】** 依據本發明所述的方法投與的組成物含有

活性量供式(I)的化合物之眼部用途。那意味著足夠預防或緩解眼疼痛之量。一般而言，本發明所述之組成物會含有0.01%至3%(重量/體積)之式(I)的化合物。較佳地，本發明之組成物會含有0.1%至1%(重量/體積)之式(I)的化合物。因此，該眼用組成物有利地含有0.01%至3%(重量/體積)之該式(I)的化合物，更有利地為0.1%至1%(重量/體積)。

**【0057】** 投與的組成物也可以含有其他的各種成份，例如，但不限於界面活性劑、影響滲透壓的製劑、緩衝液、防腐劑、共溶劑或黏性增高劑。

**【0058】** 影響滲透壓的各種化合物可以使用來調整一溶液的滲透壓，俾以使該組成物與天然淚液更相似。舉例而言，可以使用氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、右旋糖及/或甘露醇，俾以接近生理滲透壓(通常為大約150–450 mOsm且優先地為250–350 mOsm)。

**【0059】** 本發明之眼部調配物內可以使用的防腐劑，可以是但不限於，氯化烷基二甲基苄基銨、氯丁醇、苄基二甲基十二烷基溴化銨(benzododecinium bromide)、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯(propyl paraben)、乙汞硫柳酸鈉、醋酸苯汞，以及硝酸苯汞。此等防腐劑通常以0.001%至1.0%(重量/體積)的量使用。

**【0060】** 本發明之眼部調配物內可以使用之作用於黏性的製劑可以是，但不限於單體多元醇(monomeric polyols)、聚維酮(povidone)、羥丙基甲基纖維素、泊洛

沙姆(poloxamer)、羧甲基纖維素、卡波姆或是羥乙基纖維素、聚葡萄糖例如聚葡萄糖70、水溶性蛋白質，例如明膠等等。

【0061】可以使用之作用於穿透的製劑為，舉例而言有機溶劑，例如二甲亞砷或其他的砷、二甲基乙醯胺及氫吡咯酮(pyrrolidones)；某些化合物，其等為雜環胺之醯胺類、乙二醇(舉例而言，丙二醇)；碳酸丙烯酯；油酸；烷基化胺類及其他的銨鹽衍生物；各種的陰離子、陽離子或非離子界面活性劑等等。

【0062】於一較佳具體例中，本發明之調配物包含一種環糊精，例如羥丙基 $\beta$ -環糊精或磺丁基醚 $\beta$ -環糊精(sulfobutyl ether beta-cyclodextrin)，或是聚苯乙烯磺酸鈉(sodium polystyrene sulfonate)。

【0063】因此，該眼用組成物有利地進一步包含環糊精，例如羥丙基 $\beta$ -環糊精或磺丁基醚 $\beta$ -環糊精，或是聚苯乙烯磺酸鈉。

### 【圖式簡單說明】

【0064】圖1內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後5、10、15、20、25及30分鐘(min)的時間，以毫米(mm)計之眼瞼張開程度。

【0065】圖2內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後5、10、15、20、25及30 min的時間，以mm計之眼瞼張開程度。

【0066】圖3內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘

導之前、然後於疼痛誘導之後1、5、10、15、20、25、30、40、50及60 min的時間，結膜的充血(級別：0-3)。

【0067】圖4內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後1、5、10、15、20、25、30、40、50及60 min的時間，結膜的充血(級別：0-3)。

【0068】圖5顯示對應於辣椒素之前只有環鋸損傷所得到的結果(y軸：以秒計之眼瞼閉合的時間)。

【0069】圖6中顯示於辣椒素施用之後得到的結果。圖6中呈現得到的結果(y軸：以公克計之馮弗雷細絲重量)。左邊直方圖(黑色)表示以PBS治療的小鼠反應，中間直方圖表示以化合物1治療的小鼠反應，以及右邊直方圖表示以化合物2治療的小鼠反應。

【0070】圖7中呈現得到的結果(y軸：以公克計之馮弗雷細絲重量)。左邊直方圖表示以PBS治療的小鼠反應，而右邊直方圖表示以化合物2治療的小鼠反應。圖7顯示出0.2% BAC誘發的機械異常疼痛，於化合物2(10 mM)存在下顯著地降低(較高的敏感性閾值)。

【0071】圖8中呈現得到的結果(y軸：以秒計之眼瞼閉合的時間)。左邊直方圖表示以PBS治療的小鼠反應，而右邊直方圖表示以化合物2治療的小鼠反應。

### 【實施方式】

【0072】較佳實施例之詳細說明

藥理學活性的實施例

a)辣椒素(Capsaicin)測試

為了研究本發明於眼疼痛情況之藥理學活性，式(I)的化合物係使用辣椒素誘發的眼疼痛模式來測試。

【0073】於此先前文獻所使用的成年兔模式中，(Gonzalez 等人(1993) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34(12), 3329–3335)，由兩側滴入30  $\mu$ L的辣椒素(33 mM)引起的眼瞼擠壓動作的數量、眼瞼張開程度、縮瞳反應及結膜血管舒張，係於藥物投與後不同的時間進行測量。為了那個目的，用各種的鈣拮抗劑(地爾硫卓(diltiazem)、維拉帕米(verapamil)或硝苯地平(nifedipine))預治療的眼睛對此的測試反應，係與只接受載體的該等反應比較。舉例而言，於施用辣椒素前15分鐘投與劑量1至28 mM之地爾硫卓，顯著地降低辣椒素誘發的搔抓動作、結膜充血、眼睛的閉合，以及提升的水蛋白(aqueous protein)濃度。此等結果暗示對於辣椒素誘發的疼痛活性，地爾硫卓會使疼痛及神經性發炎降低，以及可以用於作為眼睛的鎮痛藥及抗發炎劑二者。

【0074】亦顯示出對辣椒素之收縮性反應被嗎啡( $5 \times 100 \mu$ M)部分地抑制(Zhang 等人(1984) *Exp. Eye Res.*, 38, 153–163)。

【0075】以如同大鼠相同的方式，局部的施用一滴硫酸嗎啡( $5 \mu$ M)會以濃度依賴性的方式減弱辣椒素誘發的眨眼。然而，當施用於健康、非炎性的大鼠角膜時，嗎啡對眨眼沒有作用。還有，透過先投與類鴉片受體拮抗劑，例如那若松(naloxone)、CTAP及納曲吖啶(naltrindole)，

會防礙嗎啡之鎮痛與抗發炎作用。嗎啡作用於位於大鼠角膜內之 $\mu$ 及 $\delta$ 類鴉片受體以減弱發炎及痛覺過敏(Zhang等人(2003) *Pain*, 105, 455–65)。

### 1) “急性”治療

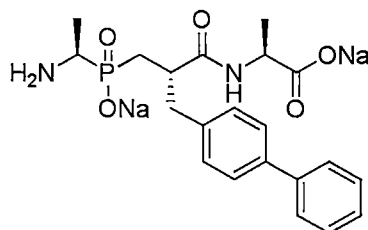
【0076】一種可比得上如上所述之測試係使用(Gonzalez等人(1993) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34(12), 3329–3335)於紐西蘭白兔內來評估本發明之式(I)的化合物，加上陽性對照TRPV1拮抗劑、辣椒平(capsazepine)，以5 mM(每組8隻動物)予以滴入，與載體單獨、0.9% NaCl(3隻動物)作比較。

【0077】接著的程序及時序為下列：

天	時間	程序	眼睛檢查
-		一般臨床檢查，重量	評估結合膜(conjunctive)充血 測量眼瞼張開
D0	誘導之 15 min	一般臨床檢查 投與測試、對照及參考產品(測試及對照產品為 50 $\mu$ L 於右眼，及參考產品為 30 $\mu$ L 於右眼)	評估結合膜充血
	誘導之前	-	評估結合膜充血 測量眼瞼張開
	0	辣椒素誘發的眼疼痛(30 $\mu$ L 於右眼)	-
	1 min	-	評估結合膜充血 測量眼瞼張開
	5 min		
	10 min		
	15 min		
	20 min		
	25 min		
	30 min		
	40 min		
	50 min		
	60 min		
-	-		

實施例1：

化合物1(10 mM)於辣椒素誘發的眼疼痛模式(33 mM)之鎮痛作用



化合物1

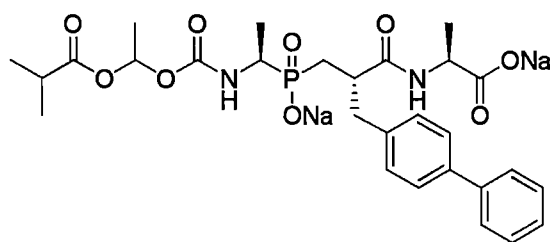
【0078】圖1內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後5、10、15、20、25及30 min的時間，以mm計之眼瞼張開程度。

灰色直方圖：投與的溶液含有0.9% NaCl

黑色直方圖：投與的溶液含有10 mM 化合物1

實施例2：

化合物2(10 mM)於辣椒素誘發的眼疼痛模式(33 mM)之鎮痛作用



化合物2

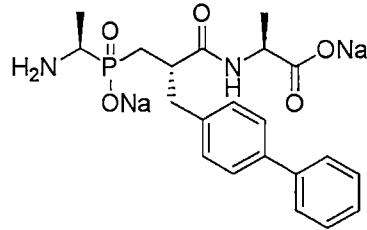
【0079】圖2內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後5、10、15、20、25及30 min的時間，以mm計之眼瞼張開程度。

灰色直方圖：投與的溶液含有0.9% NaCl

黑色直方圖：投與的溶液含有10 mM 化合物2

實施例3：

【0080】藉由疼痛誘發(單一滴入1%辣椒素(33 mM)於右眼)後觀察到的白化兔之結膜充血，來評估角膜疼痛。於辣椒素滴入前15 min，以待測試的化合物予以預治療。



化合物1

【0081】圖3內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後1、5、10、15、20、25、30、40、50及60 min的時間，結膜的充血(級別：0-3)。

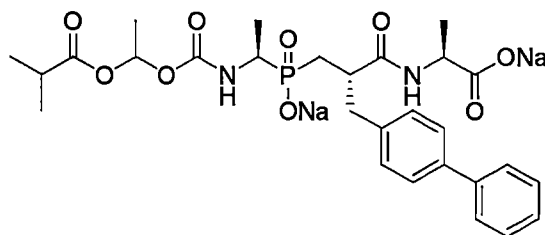
白色直方圖：投與的溶液含有0.9% NaCl

黑色直方圖：投與的溶液含有5 mM辣椒平(參考對照產品)

灰色直方圖：投與的溶液含有10 mM 化合物1

實施例4：

【0082】藉由疼痛誘發(單一滴入1%辣椒素(33 mM)於右眼)後觀察到的白化兔之結膜充血，來評估角膜疼痛。於辣椒素滴入前15 min，以待測試的化合物予以預治療。



## 化合物2

【0083】圖4內顯示結果，表示於預測試時、疼痛誘導之前、然後於疼痛誘導之後1、5、10、15、20、25、30、40、50及60 min的時間，結膜的充血(級別：0-3)。

白色直方圖：投與的溶液含有0.9% NaCl

黑色直方圖：投與的溶液含有5 mM辣椒平(參考對照產物)

【0084】灰色直方圖：投與的溶液含有10 mM化合物2。

【0085】於此等實驗條件方面中，10 mM化合物1或化合物2之單一滴入，接著以辣椒素予以疼痛誘發，於結膜充血及眼瞼張開上顯示出鎮痛作用，優於參考產品辣椒平。

### 2) “慢性”治療

【0086】本發明之式I的化合物亦於8週大雄性C57BL/6小鼠(JANVIER LABS)內測試，其係於式I的化合物每天治療二次事先受傷的結膜(以1.5 mm直徑的環鋸)歷時5天之後，使用辣椒素測試(100  $\mu$ M)來進行。

#### 實施例5

化合物2於辣椒素誘發的眼疼痛模式(100 mM)之鎮痛作用

【0087】使用1.5 mm直徑的環鋸於雄性C57BL/6小鼠(JANVIER LABS)的右角膜上製造角膜的上皮損傷。一旦動物動手術，以1X PBS(每組5隻動物)或是以10 mM化合物2(每組5隻動物)，進行每天二次局部的治療，歷時4

天。

【0088】於第4天，最後一次滴入15分鐘之後，滴入100  $\mu\text{M}$ 辣椒素，以及執行行為分析。

【0089】圖5顯示對應於辣椒素之前只有環鋸損傷所得到的結果(y軸：以秒計之眼瞼閉合的時間)。

【0090】圖6中顯示於辣椒素施用之後得到的結果。

【0091】於此等實驗條件方面，以10 mM化合物2進行的慢性治療，與接受PBS、接著以辣椒素測試(100  $\mu\text{M}$ )之疼痛誘導對照組相比之下，顯示出非常顯著的鎮痛作用(更短的累積眼瞼閉合的時間)。

#### a) 使用一環鋸進行之小鼠角膜損傷

【0092】於此測試期間，使用1.5 mm直徑的環鋸來進行小鼠左眼的角膜上皮之去上皮化(de-epithelialization)。此外科手術係於外科顯微鏡下進行。每隻動物持續此程序至多3分鐘。角膜去上皮化的深度及表面積係予以標準化，然後用狹縫燈檢查予以評估。此外科工具的優點是損傷之標準化。

【0093】因而被治療的8週大雄性C57BL/6小鼠於辣椒素施用之前，接受式I的化合物或PBS之治療每天二次歷時5天。

#### 實施例6

【0094】以辣椒素(100  $\mu\text{M}$ )誘導額外的疼痛。

【0095】以化合物1(10 mM)、以化合物2(10 mM)或是，對照組以1X PBS(n=每組5隻動物)治療的小鼠，於治

療5天後，使用馮弗雷細絲(von Frey filaments)來測量角膜機械敏感性(異常疼痛(allodynia))。

【0096】圖6中呈現得到的結果(y軸：以公克計之馮弗雷細絲重量)。左邊直方圖(黑色)表示以PBS治療的小鼠反應，中間直方圖表示以化合物1治療的小鼠反應，以及右邊直方圖表示以化合物2治療的小鼠反應。

【0097】與用1X PBS治療的對照小鼠(n=每組5隻小鼠)得到的結果相比之下，每天二次用化合物1或化合物2局部治療事先受傷的結膜(1.5 mm直徑的環鋸)歷時5天，會誘發用馮弗雷細絲測量時之機械敏感性顯著的降低(表現為更高的容許細絲重量)。

#### **b)慢性滴入0.2%氯化烷基二甲基苄基銨(BAC)誘發的角膜炎**

【0098】慢性滴入0.2%氯化烷基二甲基苄基銨會誘發角膜的慢性發炎且產生眼疼痛(Launay等人(2016) *Neurobiol. Dis.*, 88 16–28)。此模式係使用作為化學角膜炎的模式。

#### **實施例7**

【0099】最先用0.2% BAC處理歷時6天、用化合物2每天治療二次歷時5天的小鼠之角膜敏感性的研究。

【0100】用0.2% BAC治療歷時6天，繼而用化合物2每天治療二次歷時5天之雄性C57BL/6小鼠的角膜機械敏感性，係於各種時間使用馮弗雷細絲予以評估，與每天接受1X PBS二次之對照組作比較(n=每組10隻動物)。使用

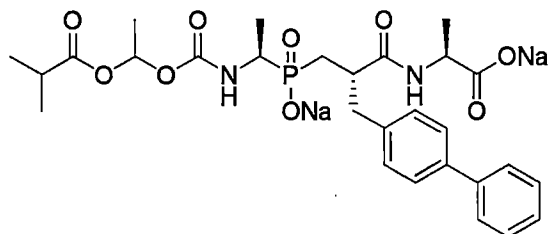
馮弗雷細絲(施用於有意識的動物之角膜中央)用於測量小鼠的角膜機械性異常疼痛是完全可行的。在乾眼的情況下，該技術會使病人產生機械異常疼痛的症狀：單純只是眼瞼閉合的事實會誘發痛覺(pain sensation)。最後，此行為測試是人類臨床實務(柯-博二氏(Cochet-Bonnet))測量角膜機械敏感性最喜歡使用的行為測試。

【0101】圖7中呈現得到的結果(y軸：以公克計之馮弗雷細絲重量)。左邊直方圖表示以PBS治療的小鼠反應，而右邊直方圖表示以化合物2治療的小鼠反應。圖7顯示出0.2% BAC誘發的機械異常疼痛，於化合物2(10 mM)存在下顯著地降低(較高的敏感性閾值)。

### c) 小鼠內由脂多醣(LPS)誘發的發炎模式

【0102】細菌脂多醣(LPS，內毒素)為強有效力的發炎反應刺激物，以及會促成微生物性角膜炎及角膜潰瘍(Khatri 等人之 2002 *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 43 2278-2284)。

### 實施例8



### 化合物2

【0103】化合物2於LPS(50  $\mu$ g)誘發的發炎模式之作用。

【0104】用一環鋸(直徑1.5 mm)於小鼠體內製造角膜的上皮損傷(搔抓)，接著以LPS(50微克( $\mu\text{g}$ ))，於第1天及第4天二次投與)予以局部治療，繼而用1X PBS(對照組)或用化合物2(10 mM)每天慢性治療二次歷時5天( $n$ =每組6隻動物)，接著於第5天滴入辣椒素(100  $\mu\text{M}$ )。

【0105】圖8中呈現得到的結果(y軸：以秒計之眼瞼閉合的時間)。左邊直方圖表示以PBS治療的小鼠反應，而右邊直方圖表示以化合物2治療的小鼠反應。

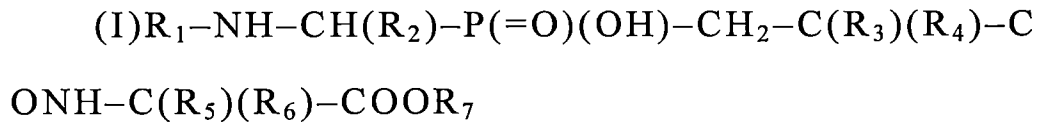
【0106】於此等LPS誘發的細菌角膜炎之實驗條件方面，與接受PBS之對照組相比之下，用10 mM化合物2之慢性治療，因而具有非常顯著的鎮痛作用(更短的累積眼瞼閉合的時間)。

#### 【符號說明】

(無)

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種供使用於治療及/或預防眼疼痛之式(I)的化合物：



其中：

R<sub>1</sub>表示

-氫，

-(醯氧基)烷基胺甲酸酯基團-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R"，其中R及R'獨立地表示氫、烷基基團，以及R"表示烷基基團；

R<sub>2</sub>表示：

-飽和的或不飽和的、線性或分支的烴鏈，其具有1至6個碳原子；

R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>獨立地表示：

-氫，

-苯基或苯甲基基團，該苯基環上可選擇性地由下列予以取代：

\*1至5個鹵素原子，特別為氟或溴，

\*OH、SH、OR"或SR"基(radicals)，R"具有如以上相同的界定，

\*可選擇性地由下列予以單或雙取代之氨基(amino)基團：脂肪族、環狀或線性基團，具有1至6個碳原子，

\*三氟甲基基團

\*具有5或6個原子之芳香族或雜芳香族基團

-具有5或6個原子之雜芳香族基團，其含有選自於氧、氮或硫之1或2個雜原子，該硫及氮原子被可選擇性地氧化成S-氧化物或N-氧化物形式，

-亞甲基，其被芳香族或飽和的5-或6-員雜環取代，該雜原子為氧、氮或硫，該氮及硫原子被可選擇性地氧化成N-氧化物或S-氧化物形式；

$R_3$ 及 $R_4$ 不同時表示氫原子；

$R_5$ 及 $R_6$ 獨立地表示：

-氫原子，

-飽和的或不飽和的、線性或分支的烴鏈，其具有1至6個碳原子，

$R_7$ 表示

-氫，

- $\text{CH}_2\text{COOR}''$ 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR}''$ 基， $R''$ 表示：

\*具有1至6個碳原子之飽和的烴鏈，其可選擇性地被 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ 烷氧基基團取代，

\* $\text{C}_5$ 至 $\text{C}_8$ 環烷基基團，

\*苯基、苯甲基、雜芳香族或烷基雜芳香族基團，

- $\text{CH}(\text{R})\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 或 $\text{CH}(\text{R})\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 基團，其中R及R'具有如以上相同的界定；

或是該化合物之藥學上可接受的鹽類。

【第2項】 如請求項1之供使用的化合物，以預防或

緩解眼疼痛，特別是乾眼症。

【第3項】 如請求項1或2之供使用的化合物，以預防或治療角膜神經性病變疼痛，特別是神經性病變痛覺過敏。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_1$  表示(醯氧基)烷基胺甲酸酯基團  $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$ 。

【第5項】 如請求項1至4中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_1$  表示  $-C(=O)-O-CHMe-OC(=O)-CHMe_2$  基團。

【第6項】 如請求項1至5中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_3$  表示氫原子。

【第7項】 如請求項1至6中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_4$  表示苯甲基基團，其可選擇性地由下列予以取代：1至5個鹵素原子例如氟或溴、苯基或是5或6員雜芳香族基團。

【第8項】 如請求項1至7中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_5$  表示氫原子。

【第9項】 如請求項1至8中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_6$  表示烷基基團，例如甲基基團。

【第10項】 如請求項1至9中任一項之供使用的化合物，其特徵在於  $R_7$  表示氫原子。

【第11項】 如請求項1至10中任一項之供使用的化合物，其特徵在於其係選自於下列化合物：

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙

氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基(phosphinoyl)}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙氧基羰基氧基酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(1-異丁醯基氧基-乙氧基羰基氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(1-氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙酯

2-(2-聯苯-4-基甲基-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙氧基羰基氧基酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸苯甲酯

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯

基}-丙醯基氨基)-丙酸

2-(2-(4-溴-苯甲基)-3-{羥基-[1-(氨基)-乙基]-膦醯基}-丙醯基氨基)-丙酸乙酯。

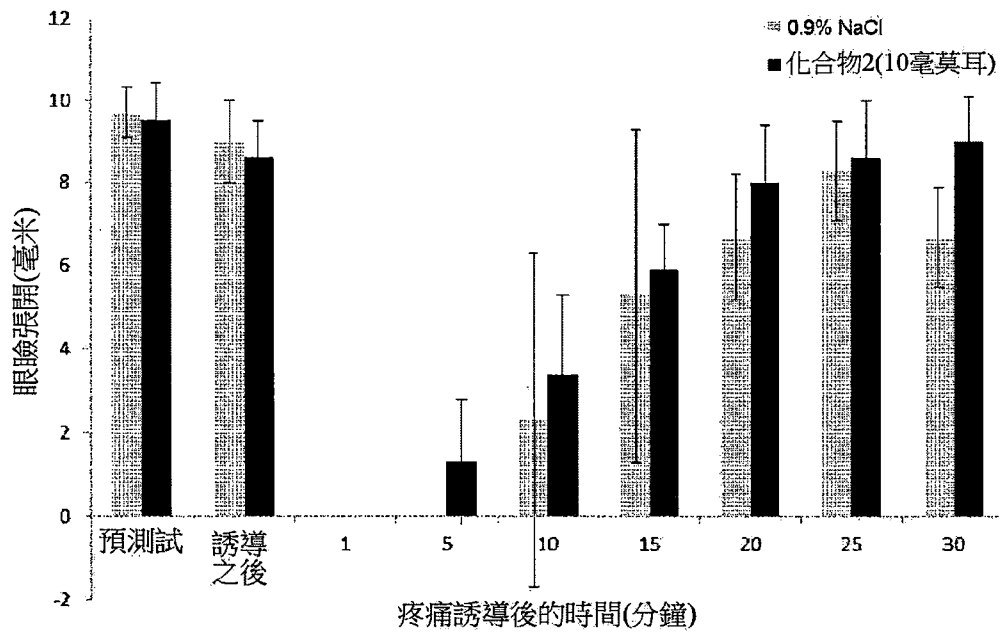
【第12項】如請求項1至11中任一項之供使用的化合物，其係調配成一眼用組成物，特別是點眼劑、眼用軟膏、眼用凝膠或眼用嵌入物。

【第13項】如請求項12之供使用的化合物，其特徵在於該眼用組成物含有0.01%至3%重量/體積之該式(I)的化合物，有利地為0.1%至1%重量/體積之該式(I)的化合物。

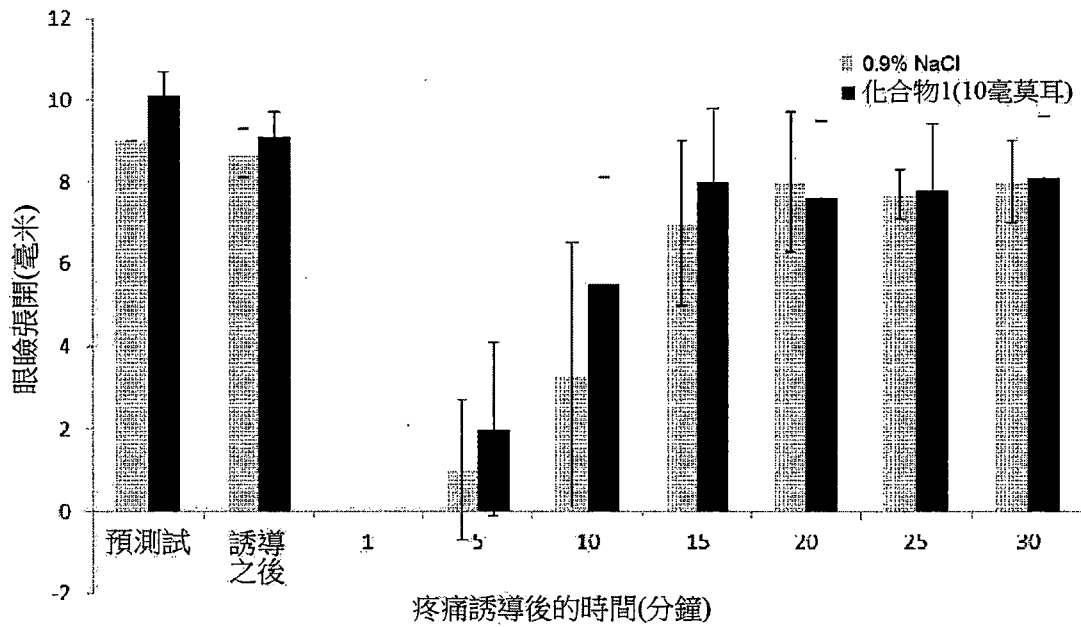
【第14項】如請求項12或13之供使用的化合物，其特徵在於該眼用組成物為一水溶液，有利地具有5.5至8之pH。

【第15項】如請求項12至14中任一項之供使用的化合物，其特徵在於該眼用組成物進一步包含環糊精，例如羥丙基 $\beta$ -環糊精或磺丁基醚 $\beta$ -環糊精(sulfobutyl ether beta-cyclodextrin)，或是聚苯乙烯磺酸鈉(sodium polystyrene sulfonate)。

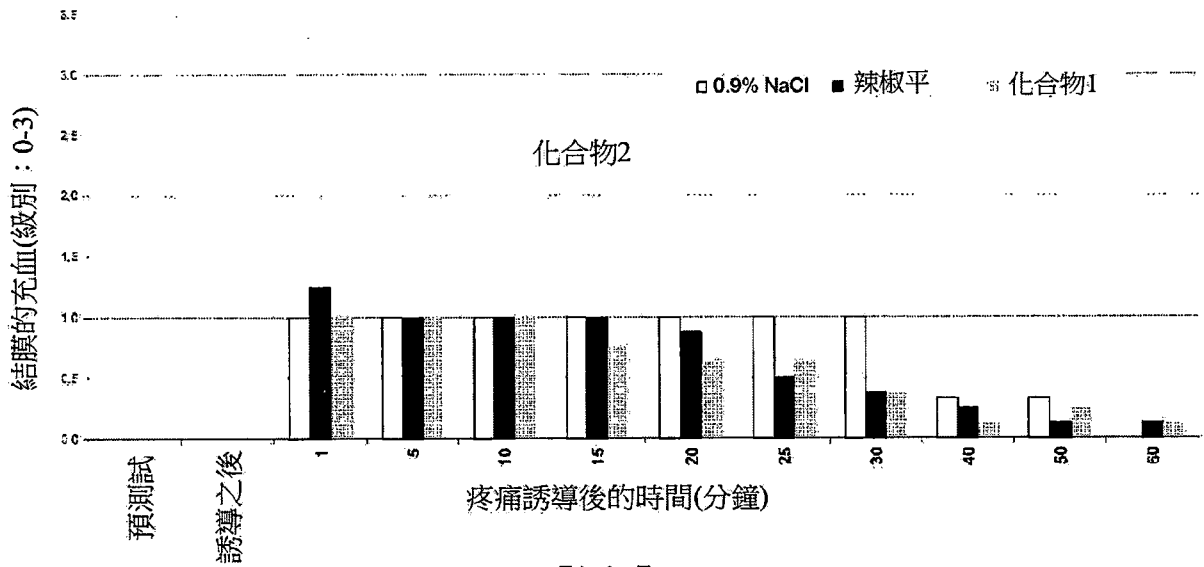
【發明圖式】



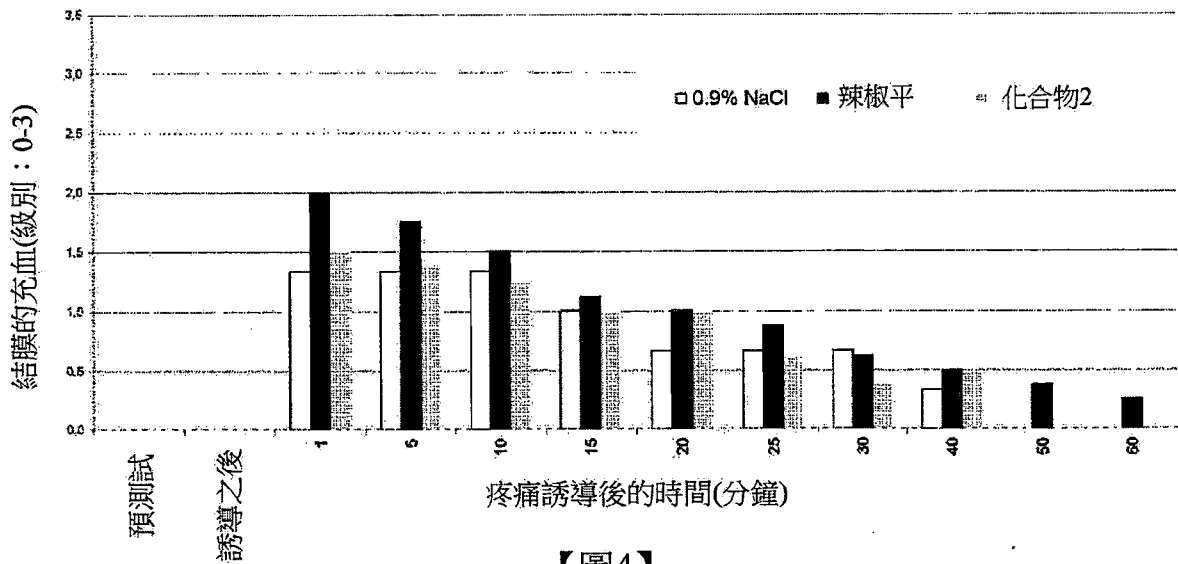
【圖1】



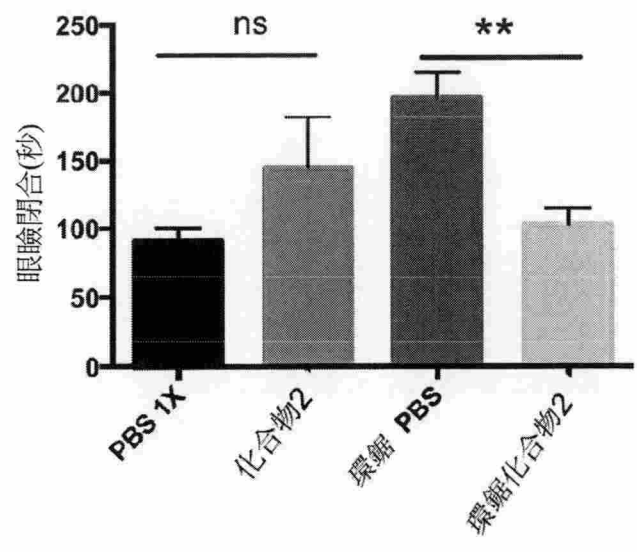
【圖2】



【圖3】

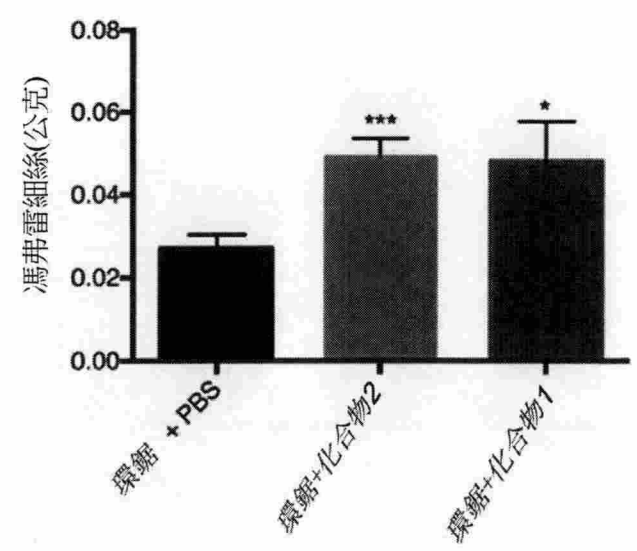


【圖4】

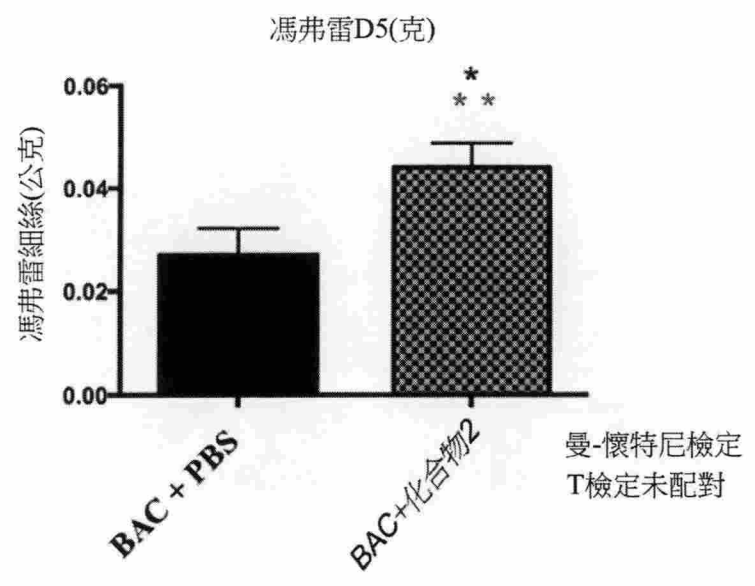


【圖5】

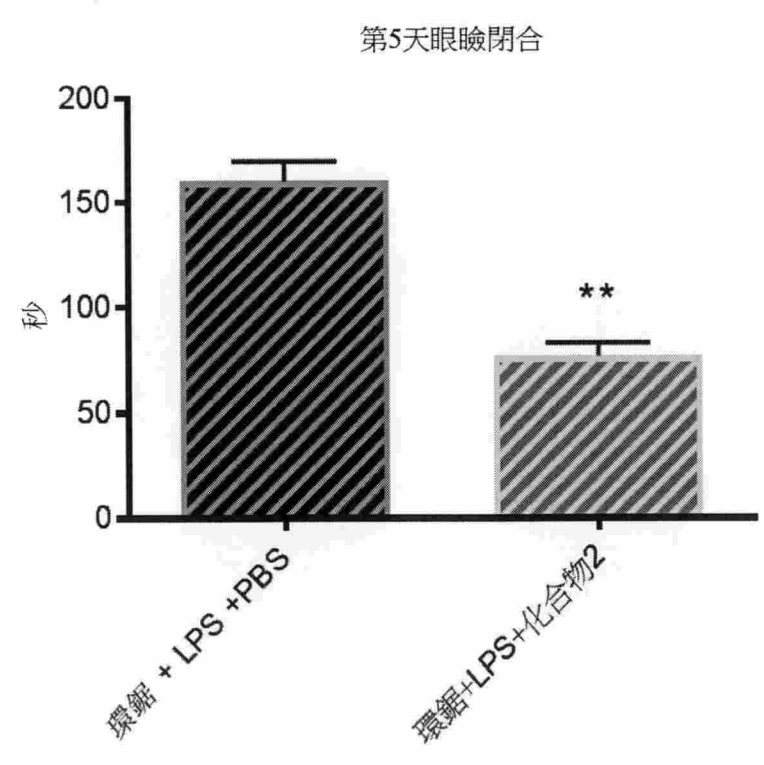
馮弗雷細絲D5



【圖6】



【圖7】



【圖8】