

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 1 月 16 日 (2020.1.16)

【公表番号】特表 2018-536714 (P2018-536714A)

【公表日】平成 30 年 12 月 13 日 (2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報 2018-048

【出願番号】特願 2018-546763 (P2018-546763)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

C 0 7 F 9/30 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/662

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/04

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 47/32

C 0 7 F 9/30

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 27 日 (2019.11.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼痛の治療及び / 又は予防に使用するための、式 (I) を有する化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物：

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

(式中、

R_1 は、

- 水素、又は、

- (アクリロキシ)アルキルカルバメート基 $-C(=O)-O-C(R)(R')-OC(=O)-R''$ であり、ここで、 R 及び R' は、それぞれ独立して、水素又はアルキル基であり、 R'' はアルキル基であり、

R_2 は、

- 1-6 個の炭素原子を有する、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和の炭化水素鎖であり、

R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して、

- 水素、
- フェニル環が、
 - * 1~5個のハロゲン原子、特にフッ素又は臭素、
 - * OH、SH、OR'、又はSR'基（R'基は上記と同じ意味を有する）、
 - * 1~6個の炭素原子を有する環状又は直鎖状の脂肪族基で1又は2置換されていてもよい、アミノ基、
 - * トリフルオロメチル基、若しくは
 - * 5又は6個の原子を有する芳香族又は複素芳香族基、
- 酸素、窒素、又は硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する、5又は6個の原子を有する複素芳香族基であって、ここで、硫黄及び窒素原子はS-オキシド又はN-オキシド形態に酸化されていてもよい、複素芳香族基、又は、
 - 5又は6個の原子を有する芳香族又は飽和複素環によって置換されたメチレンであって、ここで、ヘテロ原子は酸素、窒素、又は硫黄であり、窒素及び硫黄原子はN-オキシド又はS-オキシド形態に酸化されていてもよい、メチレンであり、

R_3 及び R_4 は、同時に水素原子ではなく、

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、

- 水素原子、又は
- 1~6個の炭素原子を有する、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和の炭化水素鎖であり、

R_7 は、

- 水素、
- $\text{CH}_2\text{COOR}'$ 、又は $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR}'$ 基（ここで、R'は、
 - * $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ基で置換されていてもよい、1~6個の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖、
 - * $\text{C}_5\sim\text{C}_8$ シクロアルキル基、若しくは、
 - * 複素芳香族フェニル基、ベンジル基、若しくはアルキル基である）、又は、
- $\text{CH}(\text{R})\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 若しくは $\text{CH}(\text{R})\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 基（R及びR'は上記と同じ意味を有する）である。）。

【請求項2】

眼痛、特にドライアイ症候群を予防又は緩和するための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

角膜の神経障害性疼痛、特に神経障害性痛覚過敏を予防又は治療するための、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記化合物の式(1)において、 R_1 が（アクリロキシ）アルキルカルバメート基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}'$ であることを特徴とする、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記化合物の式(1)において、 R_1 が $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CHMe}-\text{OC}(=\text{O})-\text{CHMe}_2$ 基であることを特徴とする、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記化合物の式(1)において、 R_3 が水素原子であることを特徴とする、請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物の式(1)において、 R_4 が1~5個のハロゲン原子、例えばフッ素若しくは臭素で置換されていてもよいベンジル基、フェニル基、又は5若しくは6員の複素芳香族基であることを特徴とする、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物の式(1)において、 R_5 が水素原子であることを特徴とする、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記化合物の式(1)において、 R_6 がアルキル基、例えばメチル基であることを特徴とする、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物の式(1)において、 R_7 が水素原子であることを特徴とする、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、以下の化合物：

- 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(1-イソブチリルオキシ-エトキシカルボニルアミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸ベンジルエステル
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(1-イソブチリルオキシ-エトキシカルボニルアミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(1-イソブチリルオキシ-エトキシカルボニルアミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(1-イソブチリルオキシ-エトキシカルボニルアミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸エトキシカルボニルオキシエステル
 - 2-(2-(4-プロモ-ベンジル)-3-{ヒドロキシ-[1-(1-イソブチリルオキシ-エトキシカルボニルアミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸ベンジルエステル
 - 2-(2-(4-プロモ-ベンジル)-3-{ヒドロキシ-[1-(1-イソブチリルオキシ-エトキシカルボニルアミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸ベンジルエステル
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(1アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル
 - 2-(2-ビフェニル-4-イルメチル-3-{ヒドロキシ-[1-(アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸エトキシカルボニルオキシエステル
 - 2-(2-(4-プロモ-ベンジル)-3-{ヒドロキシ-[1-(アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸ベンジルエステル
 - 2-(2-(4-プロモ-ベンジル)-3-{ヒドロキシ-[1-(アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸
 - 2-(2-(4-プロモ-ベンジル)-3-{ヒドロキシ-[1-(アミノ)-エチル]-ホスフィノイル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル
- から選択されることを特徴とする、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

眼科用組成物、特に点眼剤、眼科用軟膏剤、眼科用ゲル剤、又は眼科用インサート剤である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

0.01%～3% (重量/体積)、有利には0.1%～1% (重量/体積) の前記式(1)の化合物を含むことを特徴とする、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

水溶液であり、有利には5.5～8のpHを有する水溶液であることを特徴とする、請求項 1

2 又は 1 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 5】

ヒドロキシプロピル -シクロデキストリン若しくはスルホブチルエーテル -シクロデキストリン等のシクロデキストリン、又はポリスチレンスルホン酸ナトリウムをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。