

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-523739

(P2013-523739A)

(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/7076 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 5 7
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>C 0 7 H 19/167 (2006.01)</b>	C 0 7 H 19/167	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁)

(21) 出願番号	特願2013-502678 (P2013-502678)	(71) 出願人	504080179
(86) (22) 出願日	平成23年3月25日 (2011. 3. 25)		イノテック ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月26日 (2012. 9. 26)		コーポレーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/030009		アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチュー
(87) 国際公開番号	W02011/119969		セッツ州 レキシントン ハートウェル
(87) 国際公開日	平成23年9月29日 (2011. 9. 29)		アベニュー 1 3 1 ファースト フロア
(31) 優先権主張番号	61/318, 105		スイート 1 0 5
(32) 優先日	平成22年3月26日 (2010. 3. 26)	(74) 代理人	100068755
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 恩田 博宣
		(74) 代理人	100105957
			弁理士 恩田 誠
		(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N 6 - シクロペンチルアデノシン (C P A)、C P A 誘導体またはそれらのプロドラッグを用いてヒトにおける眼内圧を低下させる方法

## (57) 【要約】

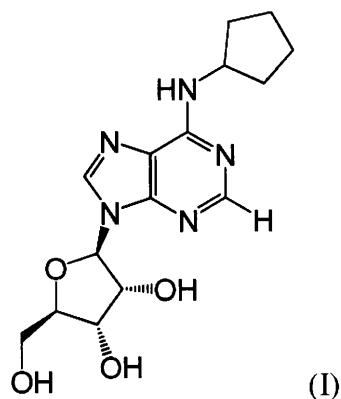
本明細書において、N 6 - シクロペンチルアデノシン (C P A)、C P A 誘導体またはプロドラッグあるいは C P A の角膜透過性増強剤を用い、ヒトにおける眼内圧 (I O P) を低下させる方法を提供する。一実施形態において、本発明は、角膜に対して透過性である C P A 誘導体またはプロドラッグに関する。別の実施形態において、本発明は、緑内障または眼球緊張亢進状態 (O H T) の治療において上昇または異常変動 I O P を低下させ、および / または制御するための、ヒト対象における一定の化合物の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

眼内圧を低下させる方法であって、式 I

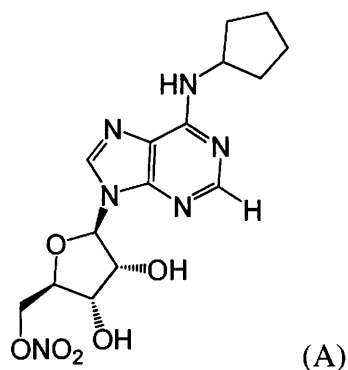
## 【化 1】



10

によるシクロペンチルアデノシン、または薬学的に許容できるその塩の有効量を、前記式 I の化合物が化合物 A

## 【化 2】



20

30

の形態で送達されないという条件で、ヒトの罹患眼の前眼房に送達するステップを含んでなる、眼内圧を低下させる方法。

## 【請求項 2】

式 I による化合物の約 0.05 mg/ml ~ 約 7.0 mg/ml を、1 日 1 回 ~ 4 回適用するステップを含んでなる、

請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

式 I による化合物の約 20 ~ 700 μg を、1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなる、

請求項 1 に記載の方法。

40

## 【請求項 4】

式 I による化合物の約 350 μg を、1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 10 % 低下させる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 10 ~ 20 % 低下させる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

50

前記罹患眼の I O P を、 2 0 % 以上低下させる、  
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記罹患眼の I O P を、 3 時間を超えて、少なくとも 1 0 % 低下させる、  
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記罹患眼の I O P を、 3 時間を超えて、少なくとも 1 0 ~ 2 0 % 低下させる、  
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記罹患眼の I O P を、 3 時間を超えて、 2 0 % 以上低下させる、  
請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 1】

前記罹患眼の I O P を、少なくとも 6 時間、少なくとも 1 0 % 低下させる、  
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

第二の I O P 降下剤を、先行して、同時に、または連続して適用することをさらに含んでなる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記第二の I O P 降下剤が、  
- ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、 $\alpha$ -キナーゼ阻害薬、 $\beta_2$  アゴニスト、縮瞳薬、イオンチャネルモジュレータ、神経保護剤、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される、

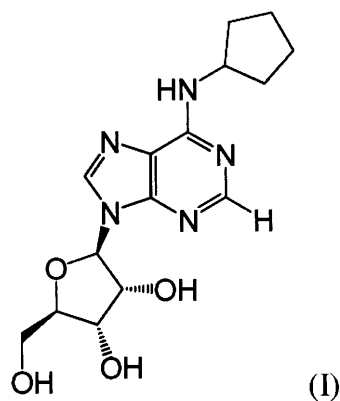
20

請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

眼内圧を低下させる方法であって、式 I

【化 3】

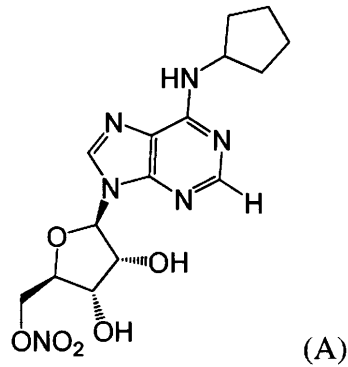


30

によるシクロペンチルアデノシン、または薬学的に許容できるその塩の有効量を、前記式 I の化合物が化合物 A

40

## 【化 4】



10

の形態で送達されないという条件で、角膜透過性形態でヒトの罹患眼の前眼房に送達するステップを含んでなる、眼内圧を低下させる方法。

## 【請求項 15】

式 I による化合物の約 0.05 mg/ml ~ 約 7.0 mg/ml を、1 日 1 回 ~ 4 回適用するステップを含んでなる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

式 I による化合物の約 20 ~ 700 μg を、1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなる、

20

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 17】

式 I による化合物の約 350 μg を、1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 10 % 低下させる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 10 ~ 20 % 低下させる、

30

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 20 % 以上低下させる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、少なくとも 10 % 低下させる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、少なくとも 10 ~ 20 % 低下させる、

請求項 14 に記載の方法。

40

## 【請求項 23】

前記罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、20 % 以上低下させる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 6 時間、少なくとも 10 % 低下させる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記角膜透過性形態が、CPA の角膜透過性ナノ粒子を送達することにより達成される

、

請求項 14 に記載の方法。

50

## 【請求項 26】

前記 CPA の角膜透過性ナノ粒子が、200 nm 未満であるか、または約 200 nm である、

請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 27】

第二の IOP 降下剤を、先行して、同時に、または連続して適用することをさらに含んでなる、

請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 28】

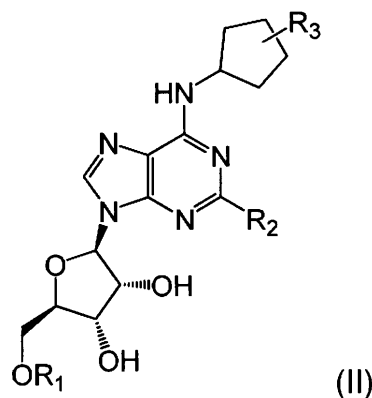
前記第二の IOP 降下剤が、 $\alpha$ -ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、rho-キナーゼ阻害薬、 $\alpha_2$  アゴニスト、縮瞳薬、イオンチャネルモジュレータ、神経保護剤、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される、

請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 29】

式 I I

## 【化 5】



10

20

30

40

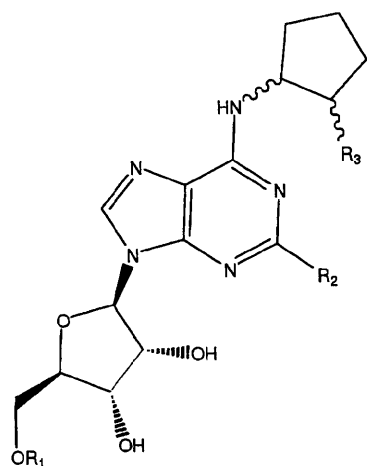
(式中、 $R_1$  が、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-O(CO)(CH_2)_2 CH_3$ 、 $-O(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-O(CO)CH_2 C(CH_3)_3$  から選択される)

の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩。

## 【請求項 30】

構造：

## 【化 6】



10

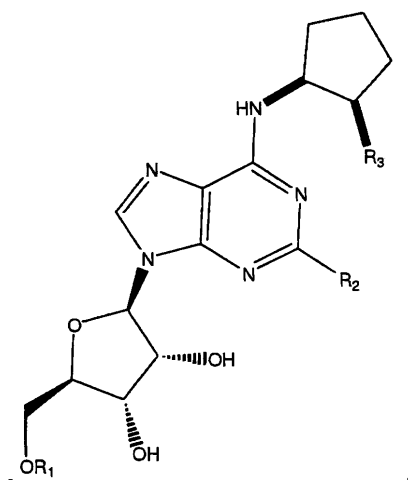
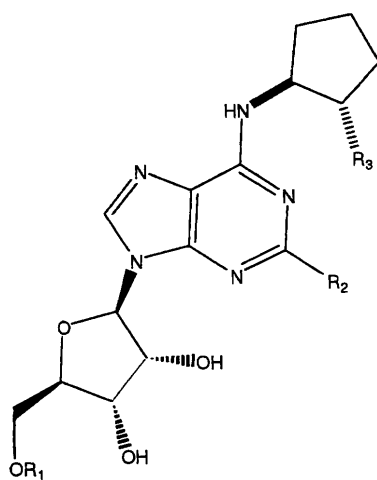
を有する、

請求項 29 に記載の式 I I の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩。

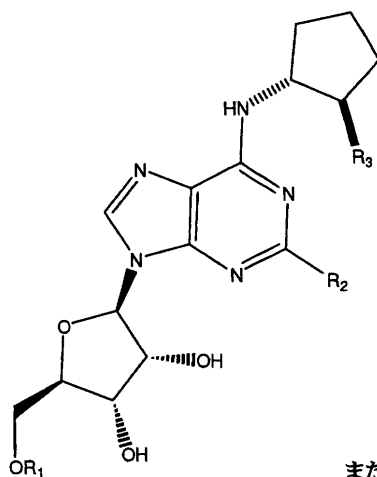
## 【請求項 31】

## 【化 7】

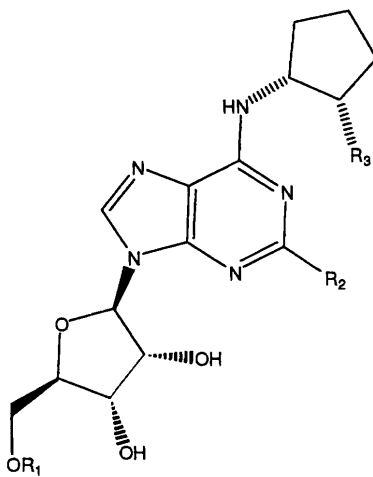
20



30



または



40

から選択される構造を有する、

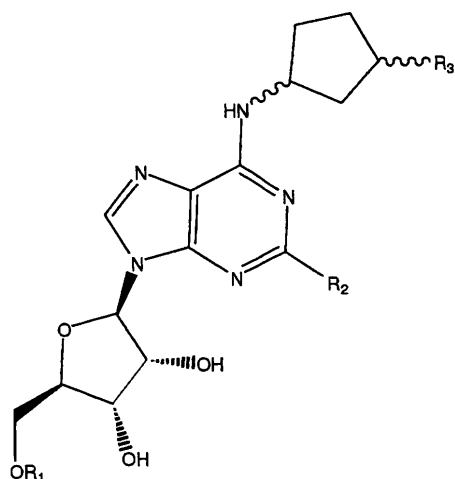
請求項 30 に記載の式 I I の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩。

## 【請求項 32】

構造：

50

【化 8】



10

を有する、

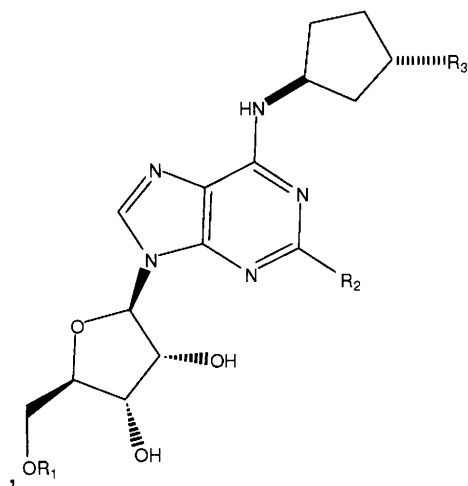
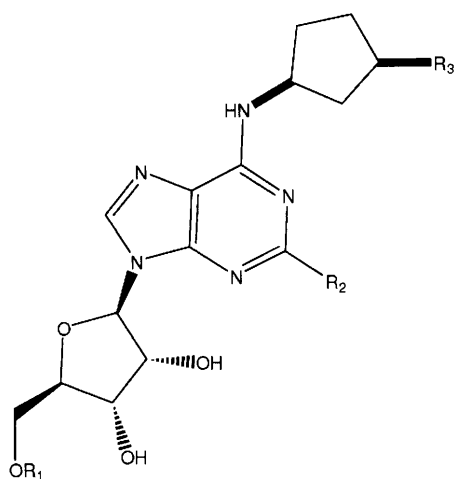
請求項 2 9 に記載の式 I I の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩。

【請求項 3 3】

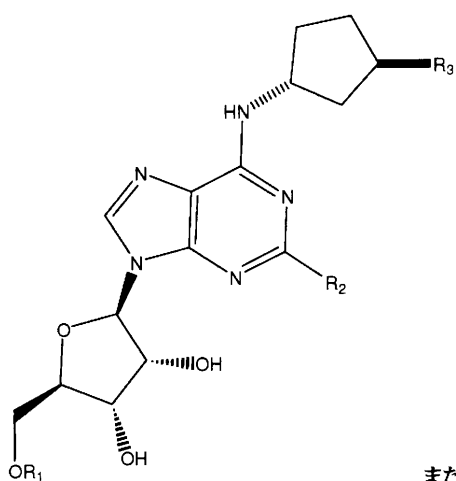
構造：

【化 9】

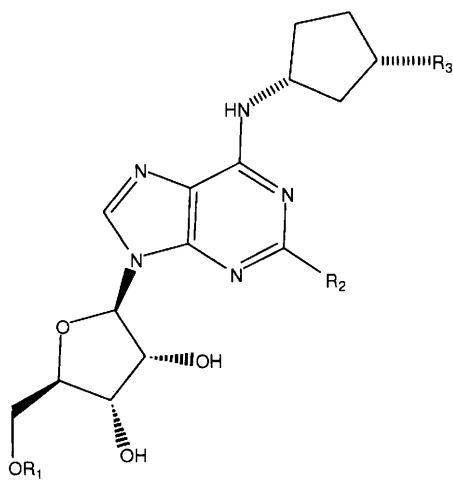
20



30



または



40

を有する、

請求項 3 2 に記載の式 I I の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩。

【請求項 3 4】

50

$R_1$  が、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$ 、 $-(CO)$ フェニル、もしくは  $a-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$ アリール；または 1つ以上のヒドロキシもしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $a-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$  である、

請求項 29～33 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 35】

$R_1$  が、 $-(CO)CH(CH_3)_2$  または  $-(CO)(CH_2)_6CH_3$  から選択される、

請求項 29～34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

$R_2$  が、 $-H$  である、

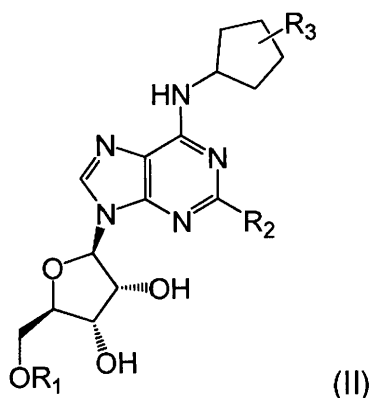
請求項 29～34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

式 I I

【化 10】

20



30

(式中、 $R_1$  が、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH$ (ハロ) $_2$ 、 $-(CO)$ フェニル、または  $a-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$ アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $a-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)CH$ (ハロ) $_2$ 、 $-O(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-O(CO)CH_2C(CH_3)_3$  から選択される)

40

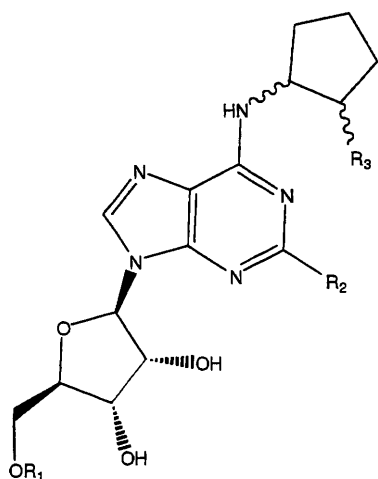
の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩の有効量をヒト対象の罹患眼に投与することによって、前記ヒト対象における IOP ならびに IOP 上昇により引き起こされた関連疾患および病態を低下させる、方法。

【請求項 38】

前記式 I I の化合物が、構造：



【化 1 1】



10

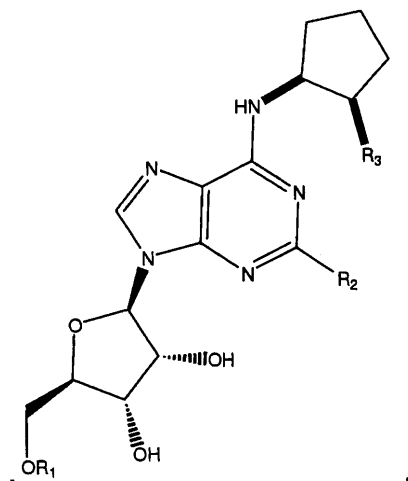
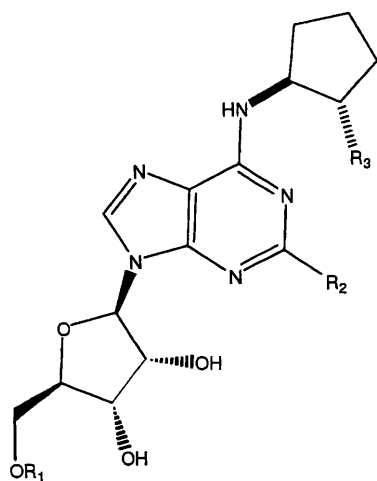
または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、  
請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

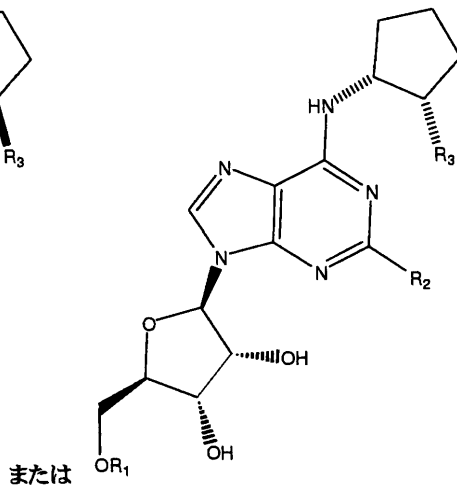
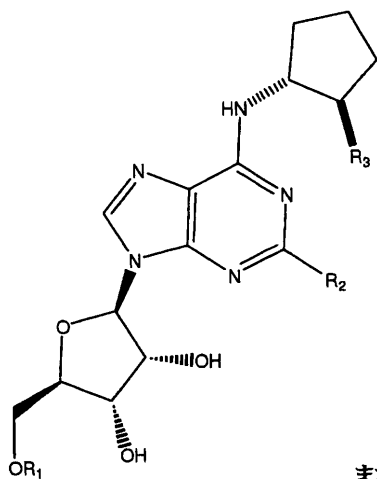
前記式 II の化合物が、

20

【化 1 2】



30



40

または

から選択された構造または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、

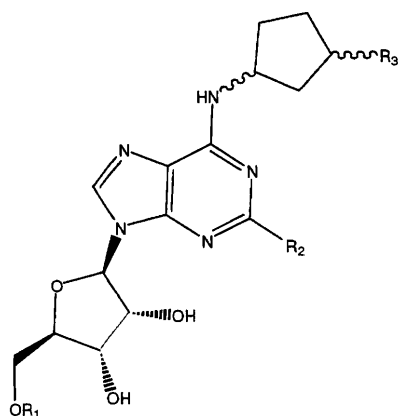
50

請求項 37 または請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記式 I I の化合物が、構造：

【化 13】



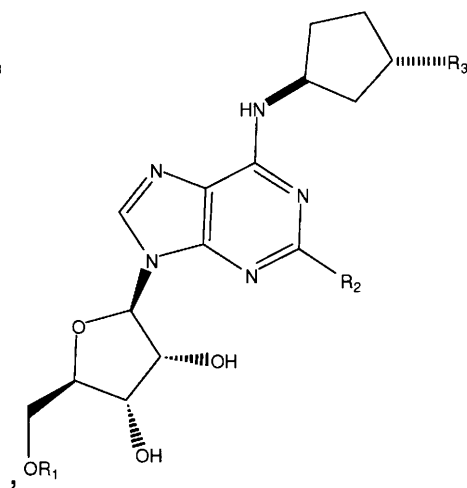
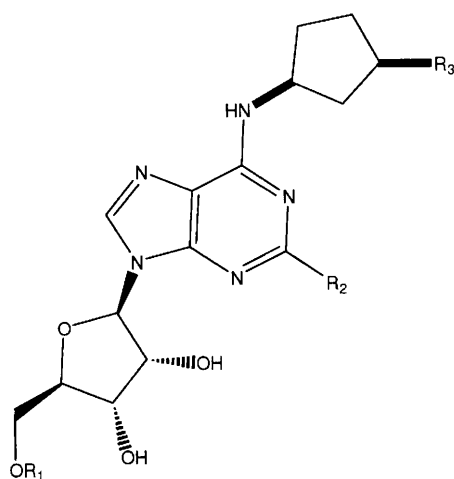
10

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、  
請求項 37 に記載の方法。

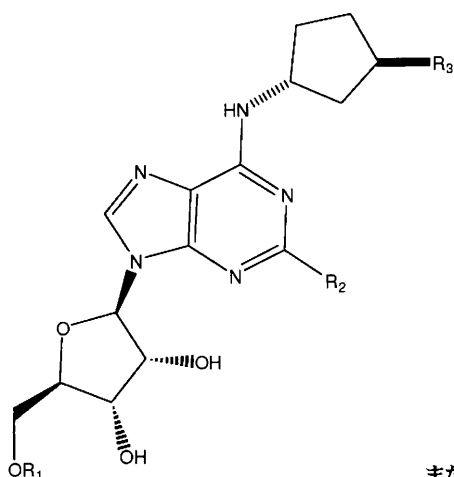
【請求項 41】

前記式 I I の化合物が、構造：

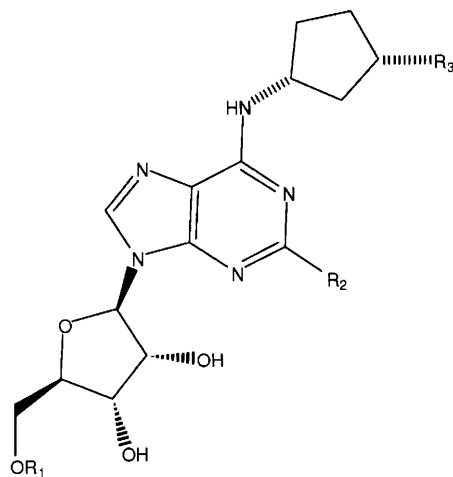
【化 14】



30



または



40

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、

50

請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

$R_1$  が、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $a-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $a-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$  である、

10

請求項 37～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記対象の罹患眼に対し、 $R_1$  が、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)(CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$  または  $-(CO)$  フェニルから選択される、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

$R_2$  が、 $-H$  である、

20

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

ヒトにおける IOP 上昇により引き起こされた前記疾患および病態が、正常圧緑内障、OHT、および POAG からなる群から選択される、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

式 II による化合物の約  $0.05 \text{ mg/ml}$ ～約  $7.0 \text{ mg/ml}$  を 1 日 1 回～4 回適用するステップを含んでなる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

30

式 II による化合物の約  $20 \sim 700 \mu\text{g}$  を 1 日 1 回～2 回適用するステップを含んでなる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

式 II による化合物の約  $350 \mu\text{g}$  を 1 日 1 回～2 回適用するステップを含んでなる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 10% 低下させる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

40

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 10～20% 低下させる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記罹患眼の IOP を、20% 以上低下させる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、少なくとも 10% 低下させる、

請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、少なくとも 10～20% 低下させる、

50

請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、20 % 以上低下させる、  
請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記罹患眼の IOP を、少なくとも 6 時間、少なくとも 10 % 低下させる、  
請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

第二の IOP 降下剤を、先行して、同時に、または連続して適用することをさらに含んでなる、

請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

前記第二の IOP 降下剤が、 $\alpha$ -ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、rho-キナーゼ阻害薬、 $\alpha_2$  アゴニスト、縮瞳薬、イオンチャネルモジュレータ、神経保護剤、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2 A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される、

請求項 48 に記載の方法。

【請求項 58】

前記式 I I の化合物の有効量が、少なくとも 20  $\mu$ g である、  
請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記式 I I の化合物の有効量が、60  $\mu$ g と 700  $\mu$ g との間である、  
請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記式 I I の化合物の有効量が、単回用量として投与される、  
請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

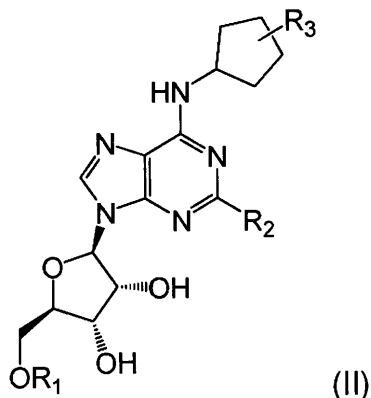
【請求項 61】

前記式 I I の化合物の有効量が、1 日 2 回の用量として投与される、  
請求項 37 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 62】

式 I I

【化 15】



(式中、 $R_1$  が、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1 つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1 つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1 つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換

10

20

30

40

50

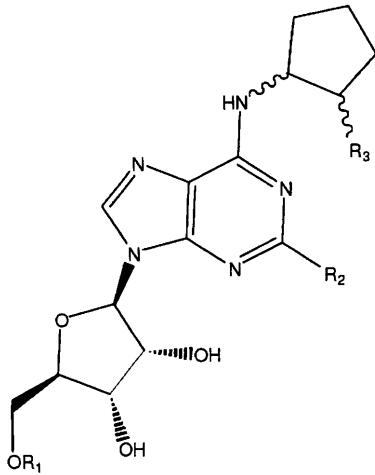
された  $\alpha$  - (CO)  $C_3 \sim C_7$  複素環から選択され；  $R_2$  が、 - H またはハロゲンから選択され；  $R_3$  が、 - H、ヒドロキシ、 - O(CO)CH(ハロゲン) $_2$ 、 - O(CO)(CH $_2$ ) $_2$ CH $_3$ 、 - O(CO)CH(CH $_3$ ) $_2$ 、 - O(CO)CH $_2$ C(CH $_3$ ) $_3$  から選択される)

の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を含んでなる、眼用製薬組成物。

【請求項 6 3】

前記式 I I の化合物が、構造：

【化 1 6】



10

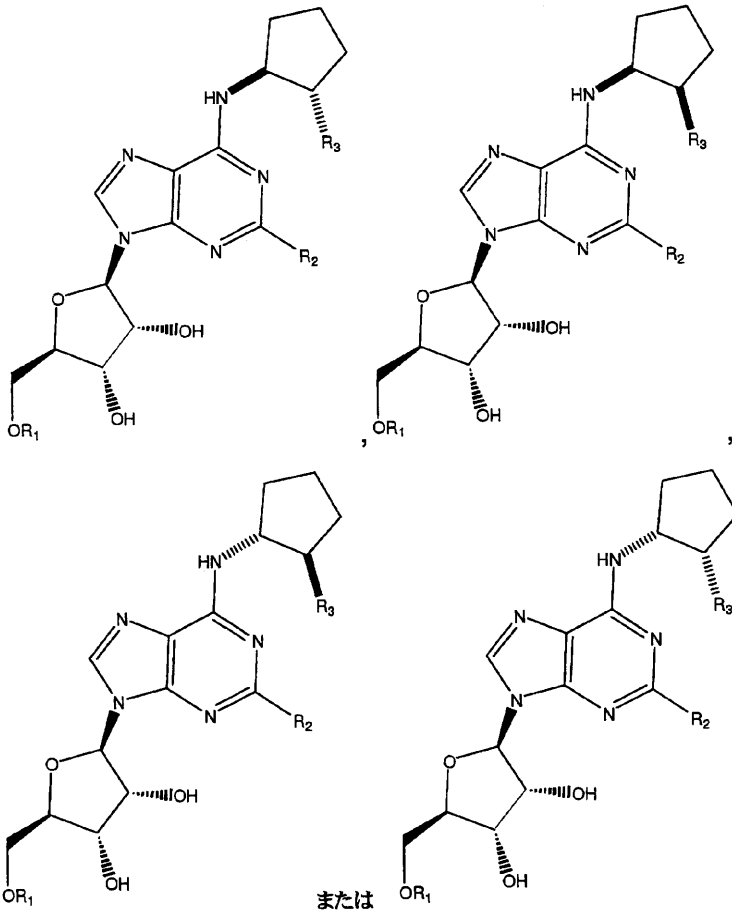
20

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、  
請求項 6 2 に記載の眼用組成物。

【請求項 6 4】

前記式 I I の化合物が、

## 【化 1 7】



10

20

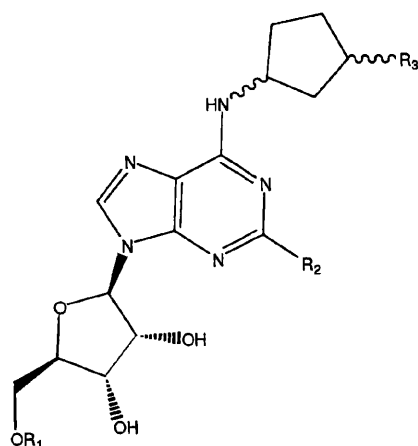
から選択される構造または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、  
請求項 6 3 に記載の眼用組成物。

## 【請求項 6 5】

前記式 I I の化合物が、構造：

30

## 【化 1 8】



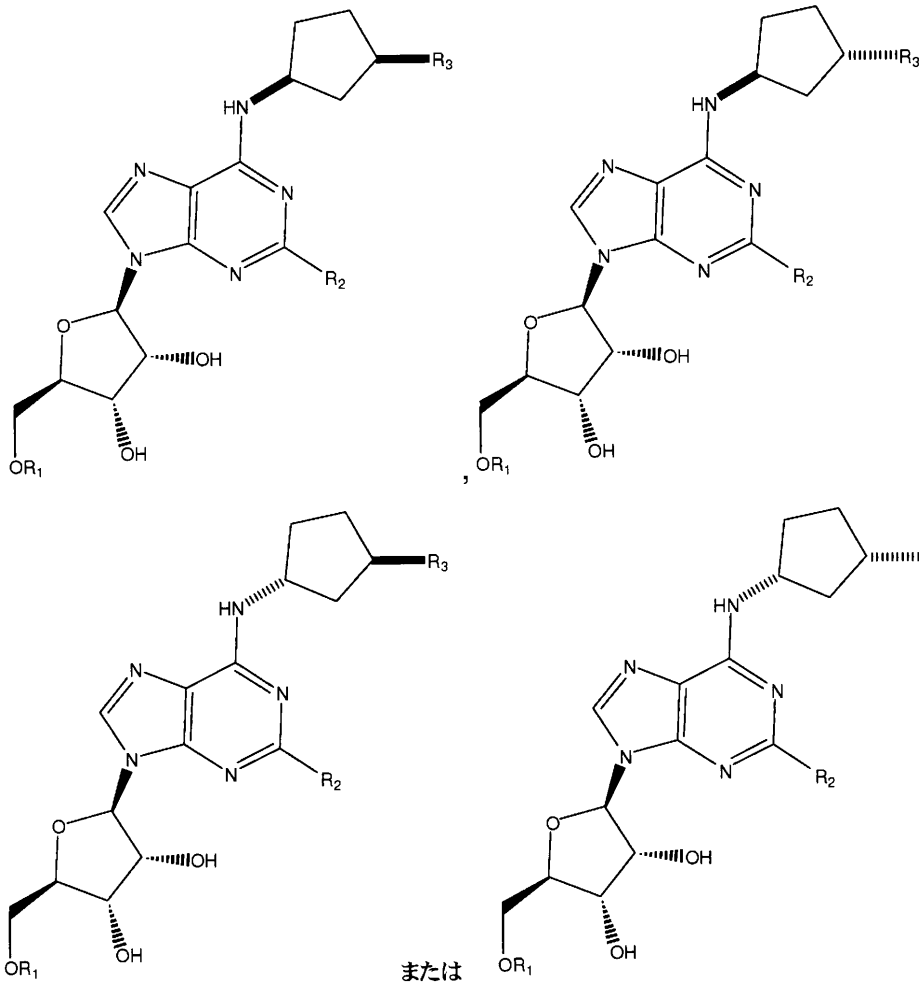
40

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、  
請求項 6 2 に記載の眼用組成物。

## 【請求項 6 6】

前記式 I I の化合物が、構造：

## 【化 19】



10

20

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する、

請求項 65 に記載の眼用組成物。

30

## 【請求項 67】

$R_1$  が、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$ 、 $-(CO)$ フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$ アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$  である、

40

請求項 62～66 のいずれか一項に記載の眼用製薬組成物、および薬学的に許容できる媒体または賦形剤。

## 【請求項 68】

前記薬学的に許容できる媒体または賦形剤が、眼科学的に許容できる保存剤、界面活性剤、増粘剤、透過性増強剤、ゲル化剤、疎水性塩基、溶媒、緩衝剤、塩化ナトリウム、および水を含んでなる群から選択される、

請求項 62～67 のいずれか一項に記載の眼用製薬組成物。

## 【請求項 69】

前記式 I I の化合物の約 0.05 mg/ml～約 7 mg/ml を含んでなる、

請求項 62～67 のいずれか一項に記載の組成物。

50

## 【請求項 70】

前記式 I I の化合物の約 0.4 mg/ml ~ 約 7 mg/ml を含んでなる、  
請求項 62 ~ 67 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 71】

第二の IOP 降下剤をさらに含んでなる、  
請求項 62 ~ 67 のいずれか一項に記載の眼用製薬組成物。

## 【請求項 72】

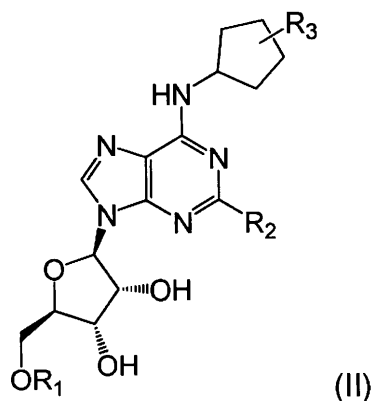
前記第二の IOP 降下剤が、  
- ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミ  
ド類、炭酸脱水酵素阻害薬、rho - キナーゼ阻害薬、  
 $\alpha_2$  アゴニスト、縮瞳薬、イオン  
チャンネルモジュレータ、神経保護剤、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2$  A アゴ  
ニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される、  
請求項 71 に記載の眼用製薬組成物。

10

## 【請求項 73】

式 I I

## 【化 20】



20

( $R_1$  が、- (CO)  $C_1 \sim C_6$  アルキル、- (CO) CH (ハロ)  $_2$ 、- (CO) フェ  
ニル、または a - (CO)  $C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒ  
ドロキシ、もしくは n が 1 ~ 6 である - (CH $_2$ ) $_n$  OH で任意選択により置換された -  
(CO)  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは n が 1 ~ 6 である  
- (CH $_2$ ) $_n$  OH で任意選択により置換された - (CO) アリール；または 1つ以上の  
ヒドロキシ、もしくは n が 1 ~ 6 である - (CH $_2$ ) $_n$  OH で任意選択により置換された  
a - (CO)  $C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、- H またはハロから選択され； $R_3$   
が、- H、ヒドロキシ、- O (CO) CH (ハロ)  $_2$ 、- O (CO) (CH $_2$ ) $_2$  CH  
 $_3$ 、- O (CO) CH (CH $_3$ ) $_2$ 、- O (CO) CH $_2$  C (CH $_3$ ) $_3$  から選択される  
)

30

の化合物またはプロドラッグまたは薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

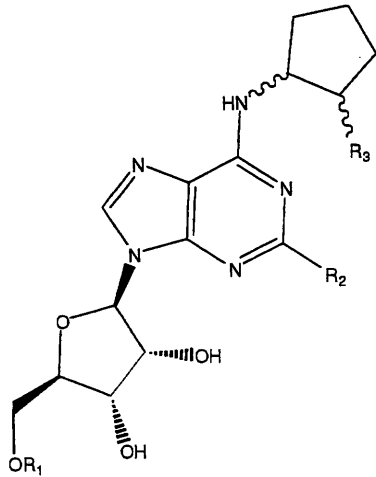
## 【請求項 74】

構造：

40



【化 2 1】



10

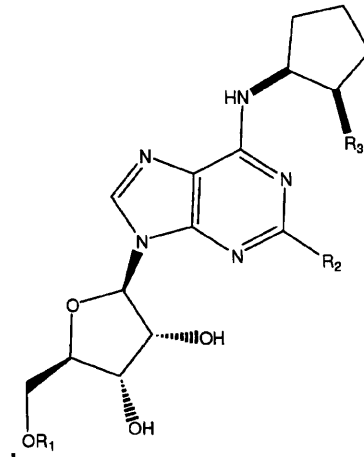
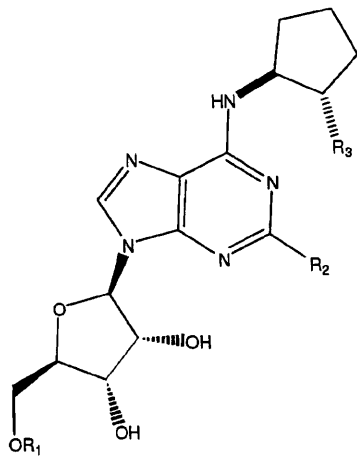
を有する、請求項 7 3 に記載の式 I I の化合物または式 I I の化合物のプロドラッグまたは薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

【請求項 7 5】

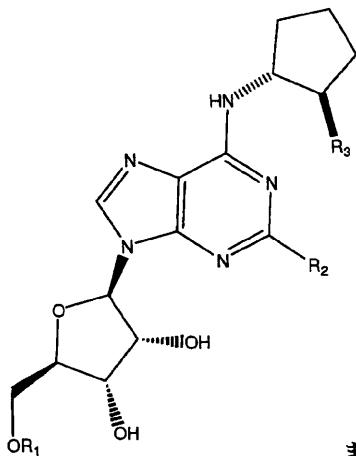
前記式 I I の化合物が、

【化 2 2】

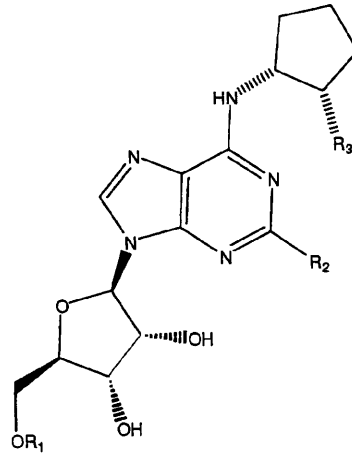
20



30



または



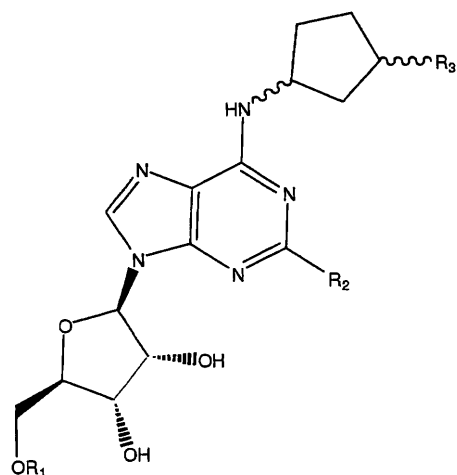
40

から選択される構造を有する、

請求項 7 4 に記載の式 I I の化合物または式 I I の化合物のプロドラッグまたは薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

50

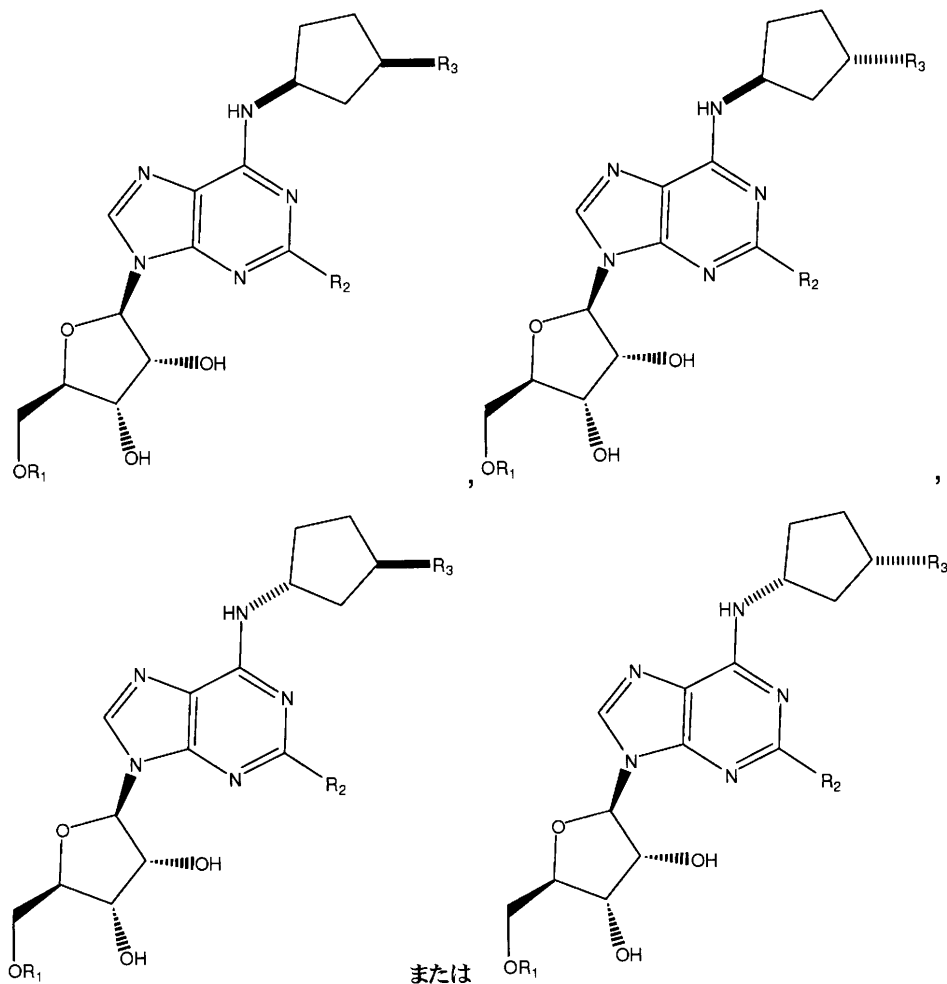
【化 2 3】



20

請求項 73 に記載の式 I I の化合物または式 I I の化合物のプロドラッグまたは薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

【化 2 4】



50

を有する、

請求項 7 6 に記載の式 I I の化合物または式 I I の化合物のプロドラッグまたは薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

【請求項 7 8】

ヒトにおける正常圧緑内障、OHT、およびPOAGに関連するIOPを低下させるため、および制御するための少なくとも一方のための、

R<sub>1</sub> が、- (CO)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- (CO)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、- (CO)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、- (CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- (CO)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- (CO)フェニル、または a - (CO)C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは n が 1 ~ 6 である - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH で任意選択により置換された - (CO)C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは n が 1 ~ 6 である - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH で任意選択により置換された - (CO)アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは n が 1 ~ 6 である - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH で任意選択により置換された a - (CO)C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> 複素環から選択され；R<sub>2</sub> が、- H またはハロゲンから選択され；R<sub>3</sub> が、- H である、

請求項 7 3 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の式 I I の化合物または式 I I の化合物のプロドラッグの使用。

【請求項 7 9】

前記化合物が、化合物 2 a である、式 I I の化合物。

【請求項 8 0】

前記化合物が、化合物 2 g である、式 I I の化合物。

【請求項 8 1】

ヒト対象におけるIOPおよびIOP上昇により引き起こされた関連疾患ならびに病態を、前記ヒト対象の罹患眼に対して、化合物 2 a、または薬学的に許容できるその塩の有効量を投与することにより低下させる方法。

【請求項 8 2】

ヒト対象におけるIOPおよびIOP上昇により引き起こされた関連疾患ならびに病態を、前記ヒト対象の罹患眼に対して、化合物 2 g、または薬学的に許容できるその塩の有効量を投与することにより低下させる方法。

【請求項 8 3】

眼内圧降下用薬剤製造のための式 I による化合物の使用。

【請求項 8 4】

IOP上昇およびIOP上昇により引き起こされた疾患ならびに病態の治療用薬剤製造のための式 I I による化合物の使用。

【請求項 8 5】

IOP上昇およびIOP上昇により引き起こされた疾患ならびに病態の治療用薬剤製造のための化合物 2 a の使用。

【請求項 8 6】

IOP上昇およびIOP上昇により引き起こされた疾患ならびに病態の治療用薬剤製造のための化合物 2 g の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

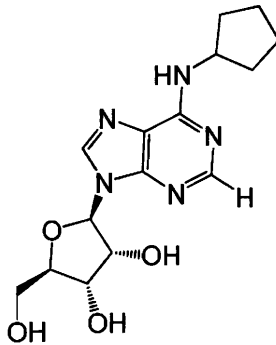
本明細書において、N6 - シクロペンチルアデノシン (CPA)、CPA 誘導体もしくはプロドラッグまたは CPA の角膜透過性増強剤を用い、ヒトにおける眼内圧 (IOP) を低下させる方法を提供する。一実施形態において、本発明は、角膜透過性である CPA 誘導体またはプロドラッグに関する。別の実施形態において、本発明は、緑内障または高眼圧症 (OHT) の治療において IOP 上昇または IOP 異常変動を低下させ、および/または制御するために、ヒト対象における CPA 化合物の使用に関する。

【0002】

シクロペンチルアデノシン - N<sup>6</sup> - シクロペンチルアデノシン

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



10

【 背景技術 】

【 0 0 0 4 】

緑内障とは、網膜の神経節細胞の損失および視神経の萎縮を特徴とし、その結果、視野の欠損を伴う一群の視覚神経疾患のことである。この疾患は、世界的な非可逆的失明の主要な原因であり、また、白内障の次に失明の第二の主要原因となっている。臨床試験により、IOPの上昇は緑内障の主要な危険因子であることが示され、また、緑内障の管理におけるIOP低下の役割が確認されている。

20

【 0 0 0 5 】

緑内障は、以下の3つのパラメータによって分類される：1) 基礎となる原因、すなわち、原発性（特発性）か、二次的（他のいくつかの眼病態または全身性病態に関連）か；2) 前眼房の状態、すなわち開放隅角（小柱網への房水流出の開放）か、閉隅角（狭隅角：周辺虹彩と角膜の付着により、小柱網がブロックされる）か；および3) 慢性度、すなわち急性か、慢性か。明瞭な原因を有する二次的形態の緑内障は存在するが（例えば、水晶体偽落屑および色素分散）、緑内障の最も一般的な形態は原発性開放隅角緑内障（POAG）である。

【 0 0 0 6 】

OHTは、IOPは上昇しているが、緑内障の所見は見られない病態である（ベル（Bell）、2005年）。高眼圧症試験により、OHT患者は、5年間に緑内障を発現する全体的危険性を10%有すること、また、この危険性は、IOPを低下させる医療処置の実施によって半分に削減できることが実証された。

30

【 0 0 0 7 】

眼内圧の低下に効果的であることが実証された薬物療法には、房水産生を減少させる薬剤と流出機能を増大させる薬剤の双方が含まれる。このような薬剤は一般に、2つの可能な経路：局所的（眼への直接適用）または経口適用のうちの1つによって投与される。しかしながら、薬剤による抗高眼圧法には、種々の望ましくない副作用が示されている。例えば、ピロカルピンなどの縮瞳薬は、視力のぶれ、頭痛、および他の負の視覚上の副作用を引き起こす恐れがある。炭酸脱水酵素阻害薬の全身投与もまた、悪心、消化不良、倦怠、および代謝性アシドーシスを引き起こす恐れがある。一定のプロスタグランジン類は、充血、眼掻痒、および睫毛、虹彩、眼窩周囲の黒ずみを引き起こす。さらに、一定のベータブロッカは、肺組織におけるベータ-2受容体に対する作用に起因し得る重篤な肺への副作用との関係が増加している。交感神経様作動薬は、心悸高進、不整脈および高血圧を引き起こす。このような負の副作用は、患者コンプライアンスの低下または正常視力が低下し続けて療法打ち切りに至る恐れがある。また、一定の既存の緑内障療法で処置された際に単に良く反応しない個体もある。

40

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

50

したがって、眼内圧（IOP）の上昇、およびIOPの上昇によって引き起こされた病態に対する新規の治療または療法がまだ求められている。また、IOP上昇およびIOP上昇により引き起こされた病態の1つまたは複数の症状の治療または予防または寛解に有用な化合物も求められている。

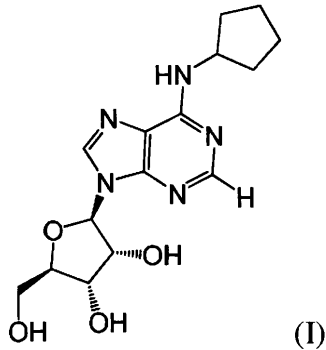
【課題を解決するための手段】

【0009】

第一の態様において、本発明は、眼内圧を低下させる方法であって、式I

【0010】

【化2】



10

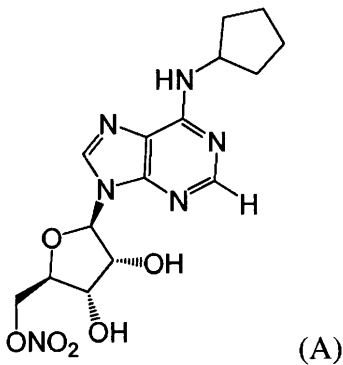
【0011】

20

によるシクロペンチルアデノシンの有効量を、式Iの化合物が化合物A

【0012】

【化3】



30

【0013】

((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (シクロペンチルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル硝酸エステル  
の形態で送達されないという条件で、ヒトの罹患眼の前眼房に送達するステップを含んで  
なる、眼内圧を低下させる方法を提供する。

【0014】

40

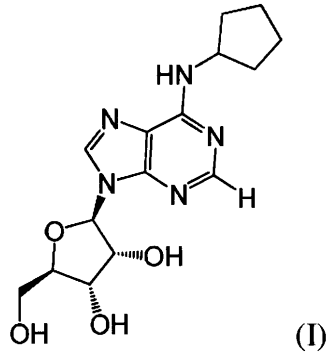
別の態様において、上記に定義された方法は、第二のIOP降下剤を、先行して、同時にまたは連続して適用することをさらに含んでなる。一実施形態において、第二のIOP降下剤は、 $\alpha$  - ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、rho - キナーゼ阻害薬、 $\beta_2$  アゴニスト、縮瞳薬、神経保護剤、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される。

【0015】

さらに別の態様において、本発明は、眼内圧を低下させる方法であって、式I

【0016】

【化 4】



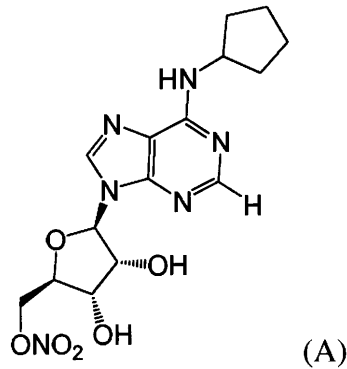
10

【 0 0 1 7 】

によるシクロペンチルアデノシン、または薬学的に許容できるその塩の有効量を、式 I の化合物が化合物 A

【 0 0 1 8 】

【化 5】



20

【 0 0 1 9 】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ( 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル硝酸エステル  
の形態で送達されないという条件で、角膜透過性の形態でヒトの罹患眼の前眼房に送達するステップを含んでなる眼内圧を低下させる方法を提供する。

30

【 0 0 2 0 】

別の態様において、上記に定義された方法は、第二の I O P 降下剤を、先行して、同時にまたは連続して適用することをさらに含んでなる。一実施形態において、第二の I O P 降下剤は、 $\alpha$  - ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、 $\rho$  - キナーゼ阻害薬、 $\beta_2$  アゴニスト、縮瞳薬、神経保護剤、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2 A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される。

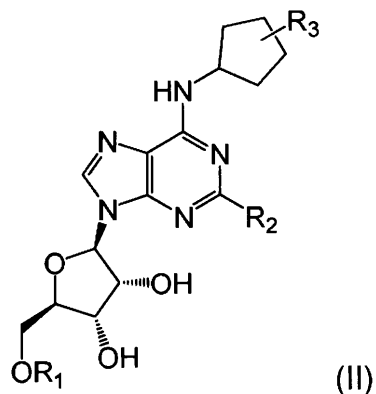
40

【 0 0 2 1 】

別の態様において、本発明は、式 I I

【 0 0 2 2 】

## 【化 6】



10

## 【0023】

(式中、 $R_1$  が、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-O(CO)(CH_2)_2 CH_3$ 、 $-O(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-O(CO)CH_2 C(CH_3)_3$  から選択される)

20

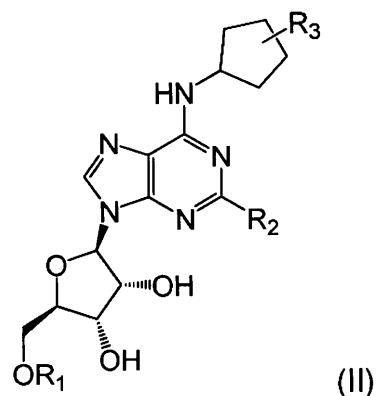
の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

## 【0024】

さらに別の態様において、本発明は、式 I I

## 【0025】

## 【化 7】



30

40

## 【0026】

(式中、 $R_1$  が、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_n OH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  が、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  が、 $-H$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-O(CO)(CH_2)_2$

50

${}^2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  から選択される)

の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩の有効量をヒト対象の罹患眼に投与することによって、ヒト対象における IOP ならびに IOP 上昇により引き起こされた関連の疾患および病態を低下させる方法に関する。

【0027】

一実施形態において、ヒトにおける IOP 上昇により引き起こされた疾患および病態は、正常圧緑内障、OHT、および POG からなる群から選択される。

一実施形態において、方法は、式 I I による化合物の約  $0.05\text{ mg/ml} \sim 7.0\text{ mg/ml}$  を、1日1回～4回適用するステップを含んでなるか、別の実施形態において、方法は、式 I I による化合物の約  $20 \sim 700\text{ }\mu\text{g}$  を1日1回～2回適用するステップを含んでなるか、または別の実施形態において、方法は、式 I I による化合物の約  $350\text{ }\mu\text{g}$  を、1日1回～2回適用するステップを含んでなる。

10

【0028】

一実施形態において、罹患眼の IOP は、少なくとも 10% 低下する。別の実施形態において、罹患眼の IOP は、少なくとも 10%～20% 低下する。

さらなる一実施形態において、罹患眼の IOP は、20% 以上低下する。

【0029】

一実施形態において、罹患眼の IOP は、3時間を超えて、少なくとも 10% 低下し、別の実施形態において、罹患眼の IOP は、3時間を超えて、少なくとも 10%～20% 低下し、さらなる一実施形態において、罹患眼の IOP は、3時間を超えて、20% 以上低下し、別の実施形態において、罹患眼の IOP は、少なくとも 6 時間、少なくとも 10% 低下する。

20

【0030】

別の態様において、上記に定義された方法は、第二の IOP 降下剤を、先行して、同時にまたは連続して適用することをさらに含んでなる。一実施形態において、第二の IOP 降下剤は、 $\alpha$ -ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、rho-キナーゼ阻害薬、 $\beta_2$  アゴニスト、縮瞳薬、神経保護剤、イオンチャネルモジュレータ、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される。

30

【0031】

一実施形態において、式 I I の化合物の有効量は、少なくとも  $20\text{ }\mu\text{g}$  である。

一実施形態において、式 I I の化合物の有効量は、 $60\text{ }\mu\text{g}$  と  $700\text{ }\mu\text{g}$  との間である。

【0032】

一実施形態において、式 I I の化合物の有効量が単回用量として投与される。

一実施形態において、式 I I の化合物の有効量が、1日2回の用量として投与される。

別の態様において、上記に定義した式 I I の化合物および薬学的に許容できる媒体または賦形剤を含んでなる眼用製薬組成物が提供される。

【0033】

一実施形態において、薬学的に許容できる媒体または賦形剤は、以下：眼科学的に許容できる保存剤、界面活性剤、増粘剤、浸透促進剤、ゲル化剤、疎水性塩基、溶媒、緩衝剤、塩化ナトリウム、および水を含んでなる群から選択される。

40

【0034】

一実施形態において、組成物は、上記に定義された式 I の化合物に加えて、第二の IOP 降下剤をさらに含んでなる。第二の IOP 降下剤は、 $\alpha$ -ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、rho-キナーゼ阻害薬、 $\beta_2$  アゴニスト、縮瞳薬、神経保護剤、イオンチャネルモジュレータ、 $A_1$  アゴニスト、 $A_3$  アンタゴニスト、 $A_2A$  アゴニストおよびそれらの組み合わせを含んでなる群から選択される。

50

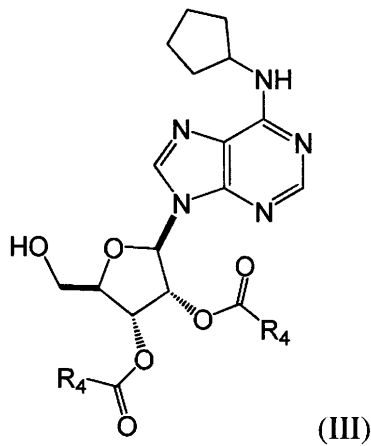


【 0 0 3 5 】

別の態様において、式 I I I

【 0 0 3 6 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 7 】

(式中、 $R_4$  は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{八口})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{フェニル}$ 、または $-\text{ベンジル}$ から選択される)

の化合物が提供される。

20

【 0 0 3 8 】

さらなる態様において、式 I I または式 I I I などの CPA または CPA のプロドラッグは、ヒトにおける正常圧緑内障、OHT、および POAG に関連した IOP を低下させ、および / または制御するために使用することができる。

【 0 0 3 9 】

本発明の別の実施形態は、式 I I による化合物の有効量を含む、眼内圧の低下に有用な眼用製薬組成物を含んでなる。

30

上記に定義された CPA の化合物もしくは式 I I の化合物、または上記に定義された眼用組成物の使用は、ヒト対象の罹患眼における IOP を低下させるための薬剤の製造に使用することができることをさらに認識すべきである。

【 0 0 4 0 】

式 I、I I または式 I I I の化合物は、1 つ以上のキラル中心を含有し得ることが認められる。

本発明は、全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、およびそれらの式 I、I I および式 I I I の混合物を考慮している。

【 0 0 4 1 】

さらに、本発明の一定の実施形態は、式 I、I I または式 I I I による化合物の薬学的に許容できる塩を含んでなる。

40

薬学的に許容できる塩は、限定はしないが、アレルギー反応または毒性などの過度の望ましくない副作用のない、疾患の治療に好適な式 I、I I または式 I I I による化合物の溶解形態または分散形態を含んでなる。薬学的に許容できる代表的な塩としては、限定はしないが、酢酸塩、クエン酸塩、安息酸塩、乳酸塩、またはリン酸塩、ならびにリチウム、ナトリウム、カリウム、またはアルミニウムなどの塩基付加塩が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

先の簡単な概要では、本発明の一定の実施形態の特徴と技術上の利益を大まかに記述している。さらなる技術上の利益は、以下の本発明の詳細な説明に記述される。本発明の特徴であると考えられる新規な特徴は、添付の図面と実施例と関連づけて考えると、本発明

50

の詳細な説明からより良く理解されるであろう。しかしながら、本明細書に提供された図面と実施例は、本発明の例示を助けるか、本発明の理解の進展を助けることを意図したものであって、本発明の範囲を限定する意図はない。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】ヒト眼球の断面図ならびに前眼房と角膜との関連を示している。

【図2】ヒト対象で測定されたIOPに関連して、ヒト対象の角膜に350  $\mu$ gの化合物Aを局所投与後のヒト対象の血漿中に検出されたCPAの濃度および化合物Aの濃度を示している。

【図3】CPAエステル類のインビトロ角膜透過性を測定するために使用された装置を図示している。

10

【図4】ダッチベルテッド種(Dutch Belted)ウサギを用いるインビボ試験からの結果を示しており、化合物AおよびCPA単独をウサギ対象眼の角膜に局所投与し、その後の前眼房中のCPA濃度の経時的蓄積を示している。

【図5】CPAエステル類(化合物2aおよび化合物2g)のそれぞれの有意な角膜透過性を示すインビトロ角膜透過性試験の結果を示している。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本発明を詳細に記載する前に、本明細書に用いられる一定の用語の定義を提供することが有益であると思われる。別に定義しない限り、本明細書に用いられる全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

20

【0045】

定義

本明細書に用いられる用語「角膜透過性」とは、ヒト角膜に対する点眼剤(30~50  $\mu$ l)において角膜に局所送達されるプロドラッグまたは活性化合物のパーセンテージに比して、前眼房に送達される活性化合物のパーセンテージのことである。

【0046】

本明細書に用いられる用語「任意選択により分枝した $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族」とは、1個~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖で；任意選択により不飽和である炭化水素のことである。

30

【0047】

代表的な $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基としては、限定はしないが、エチレン、イソプロピレン、プロピン、ブチン、s-ブチレン、ペンチレン、ヘキシルジエン、ヘプチレン、ヘプチン、オクチレン、オクチンが挙げられる。

【0048】

本明細書に用いられる用語「アリール」とは、フェニル基またはナフチル基のことである。一実施形態において、アリール基は、以下の基：OH基またはOH- $C_1 \sim C_6$ アルキル基の1つまたは複数により置換されている。指示されない限り、アリールは非置換である。

40

【0049】

本明細書に用いられる用語「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」とは、3員、4員、5員、6員、7員または8員の飽和非芳香族単環式シクロアルキル環のことである。代表的な $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキル基としては、限定はしないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびノルボルニルが挙げられる。一実施形態において、 $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキルは、以下の基：OH基またはOH- $C_1 \sim C_6$ アルキル基の1つまたは複数により置換されている。指示されない限り、単環式シクロアルキルは非置換である。

【0050】

本明細書に用いられる用語「有効量」とは、ヒトにおける(i)IOP上昇の治療また

50

は予防；または ( i i ) I O P の低下に有効である C P A 量または C P A プロドラッグの量のことである。

【 0 0 5 1 】

本明細書に用いられる用語「ハロ」とは、- F、- C l、- B r または - I のことである。

用語「C<sub>3</sub> - ~ C<sub>7</sub> - の複素環」とは：( i ) 環炭素原子の 1 個が、N 原子、O 原子または S 原子で置換されている 3 - 炭素員または 4 - 炭素員の非芳香族単環式シクロアルキル；または ( i i ) 環炭素原子の 1 ~ 4 個が、独立して N 原子、O 原子または S 原子で置換されている 5 - 炭素員、6 - 炭素員、または 7 - 炭素員の芳香族または非芳香族単環シクロアルキルのことである。非芳香族の 3 - 炭素員 ~ 7 - 炭素員の単環式複素環は、環窒素原子、環硫黄原子、または環炭素原子を介して結合することができる。芳香族の 3 - 炭素員 ~ 7 - 炭素員の単環式複素環は、環炭素原子を介して結合している。C<sub>3</sub> - 員 ~ C<sub>7</sub> - 員の複素環基の代表例としては、限定はしないが、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフエニル、トリアジニル、トリアゾリルが挙げられる。一実施形態において、C<sub>3</sub> - 員 ~ C<sub>7</sub> - 員の複素環は 1 つまたは複数の以下の基：O H または O H - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基で置換されている。指示されない限り、3 - 員 ~ 7 - 員の単環式複素環は、非置換である。

【 0 0 5 2 】

本明細書に用いられる用語「薬学的に許容できる塩」とは、プリン化合物の酸と塩基窒素原子との塩のことである。例示的な塩としては、限定はしないが、スルフェート、シトレート、アセテート、オキサレート、クロリド、プロミド、ヨージド、ナイトレート、ビスルフェート、ホスフェート、酸ホスフェート、イソニコチネート、ラクテート、サリシレート、酸シトレート、タルトレート、オレエート、タンネート、パントテネート、ピタルトレート、アスコルベート、スクシネート、マレエート、ゲンチシネート、フマレート、グルコネート、グルカロネート、サッカレート、ホルメート、ベンゾエート、グルタメート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p - トルエンスルホネート、およびパモエート（すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート ) ）塩類が挙げられる。薬学的に許容できる塩はまた、カンファースルホン酸塩であってもよい。用語「薬学的に許容できる塩」とは、カルボン酸官能基などの酸性官能基を有するプリン化合物と塩基との塩のことでもある。好適な塩基としては、限定はしないが、ナトリウム、カリウム、およびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、および非置換またはヒドロキシ置換モノ - 、ジ - 、またはトリ - アルキルアミン類などの有機アミン類、ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N - メチル、N - エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ - ；ビス - またはトリス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミン、2 - ヒドロキシ - t - ブチルアミン、またはトリス - ( ヒドロキシメチル ) アミンなどのモノ - 、ビス - またはトリス - ( 2 - O H - 低級アルキルアミン類 )、N, N - ジメチル - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミンまたはトリ - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミンなどの N, N - ジ - 低級アルキル - N - ( ヒドロキシ - 低級アルキル ) - アミン類；N - メチル - D - グルカミン；およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸などが挙げられる。用語「薬学的に許容できる塩」には、プリン化合物の水和物も含まれる。本明細書におけるいくつかの化学構造は、化学結合を表すために、太線と点線を用いて示される。これらの

10

20

30

40

50

太線と点線は、絶対的立体化学を示す。太字は、置換基が結合している炭素の平面上にあることを示し、点線は、置換基が結合している炭素の平面下にあることを示している。

【0053】

本発明はまた、本発明の化合物の薬学的に許容できるプロドラッグを含有する製薬組成物、およびプロドラッグを投与することにより障害を治療する方法を包含する。例えば、遊離アミノ基、アミド基、ヒドロキシ基、またはカルボン酸基を有する本発明の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグとしては、アミノ酸残基または2つ以上（例えば、2つ、3つまたは4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が本発明の化合物の遊離のアミノ基、ヒドロキシ基またはカルボン酸基に対するアミド結合またはエステル結合を介して共有結合している化合物が挙げられる。アミノ酸残基としては、限定はしないが、一般に3文字の記号により指定される20の天然アミノ酸が挙げられ、また4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ - アラニン、ガンマ - アミノ酪酸、シトルリンホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンが挙げられる。その他のタイプのプロドラッグもまた包含される。例えば、遊離のカルボン酸基は、アミド類またはアルキルエステル類として誘導することができる。遊離ヒドロキシ基は、限定はしないが、Advanced Drug Delivery Reviews、1996年、19、115頁に要約されているようなヘミスクシネート類、ホスフェートエステル類、ジメチルアミノアセテート類、およびホスホリルオキシメチルオキシカルボニル類などの基を用いて誘導することができる。ヒドロキシ基およびアミノ基のカルバメートプロドラッグもまた、ヒドロキシ基のカルボネートプロドラッグ、スルホネートエステル類およびスルフェートエステル類と同様に含まれる。アシル基は、限定はしないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基などの基で任意選択により置換されたアルキルエステルであり得るか、またはアシル基が、上記のアミノ酸エステルである、（アシルオキシ）メチルエーテルおよび（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化もまた包含する。このタイプのプロドラッグは、J. Med. Chem. 1996年、39、10頁に記載されている。遊離アミン類は、アミド類、スルホンアミド類またはホスホンアミド類としても誘導体化することができる。これらプロドラッグ部分は全て、限定はしないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基などの基を組み込んでもよい。

10

20

30

【0054】

以下の略語が、本明細書に用いられ、指示された定義を有する：CPAは、N6 - シクロペンチルアデノシンであり；NMRは、核磁気共鳴であり；OHTは、高眼圧症であり、またはPOAGは、原発性開放隅角緑内障である。

【0055】

IOP低下時におけるCPAの効果は、動物モデルにおいて以前に報告されている。しかしながら、報告された結果はまちまちである。

1994年にCrossonおよびGrayは、CPA（165  $\mu$ g）投与の結果、ウサギIOPの低下を生じたことをJ. of Ocular Pharm. and Therapeutics、10（1）379 - 383頁に報告した。

40

【0056】

2001年にAvilaらは、特にノックアウト動物の利用可能性の増大に鑑みて房水動態の薬理学の研究に関してマウスが、強力な媒体になり得ることを、Brit. Journal of Pharmacology、（2001）134、241 - 245頁に報告している。Avilaらの研究において、マウスの被験眼にDMSOを用いてCPAを局所適用した。3匹のマウスにおいて、100nmでのA<sub>1</sub>アゴニストCPAにより、-6.8mmHg（ $\pm$ 1.8）のIOP変化が生じ、一方、3匹のマウスにおいて1mMでのCPAにより、-1.0mmHg（ $\pm$ 2.3）のIOP変化が生じたことを彼らは報告している。Avilaらは、CPA濃度を増加した際は、A<sub>3</sub>受容体、およびことによると、A<sub>2A</sub>受容体の対立効果により相殺されたA<sub>1</sub>受容体の負の眼圧効果のためIOPを低下させなかったことを示唆した。

50

## 【0057】

2003年にフライシュハウアー (Fleischhauer) らは、単離されたヒト小柱網 (TM) 細胞中の  $A_1$  アデノシン受容体を刺激するために CPA を用いた研究結果を *J. of Membrane Biol.* (193、121-36頁) に報告している。小柱網は、角膜底部周囲に位置した眼組織の一領域であり、前眼房 (角膜により覆われた眼前面の房) を介して眼から房水を排出させる。

## 【0058】

小柱網細胞は、機能的  $A_1$  受容体、 $A_{2A}$  受容体および  $A_3$  受容体を表し、CPA などの  $A_1$  アデノシン受容体アゴニストによる房水流出の増強は、TM細胞容量の減少により媒介される可能性がある、と、著者は結論付けた。

10

## 【0059】

2004年にヒラオ (Hirao) らは、ウサギにおいて  $10\text{ nmol}$  濃度の CPA を硝子体内に注入後、視神経頭部組織の血流が増加したことを示唆する研究結果を *Experimental Eye Research* 79、729-735頁に報告している。これらの結果はまた、アデノシンが、ウサギの視神経頭部における毛細血管の血流を増加させること、また、アデノシンはまた、周皮細胞が位置するアブルーメン側から  $A_1$  および  $A_{2A}$  受容体を介して作用するということも示唆している。

## 【0060】

2009年にダルピアズ (Dalpiaz) らは、CPA を装填したナノ粒子の調製を *Journal of Pharmaceutical Sciences*、1-13頁に報告している。CPA 装填ナノ粒子をインビトロ条件下で試験し、ヒト網膜色素内皮細胞の細胞膜を貫通することを見出した。著者がこの論文に記述しているように、アデノシン受容体が体内に遍在している事実のため、CPA は、無差別活性の可能性に加えて生理的液体中ではなはだ不安定であることなど、CPA の臨床使用は、幾つかの見地により妨げられる。

20

## 【0061】

本発明者はまた、角膜を介して CPA を送達する多くの CPA エステルプロドラッグを確認している。以前に Dalpiaz らにより *Pharmaceutical Research*、18巻、4号、2001年に、幾つかの CPA エステル類が CPA プロドラッグとして好適であると確認されているが、このようなプロドラッグが、ヒト対象の IOP を低下させる手段として、CPA をヒト対象の前眼房に送達するために角膜に局所送達され得ることは示唆されていない。

30

## 【0062】

CPA を、動物の角膜を通過して送達させる伝統的な技法は、CPA の担体としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いてきたが、DMSO は角膜を破壊し易く、また CPA は、角膜に対する破壊の結果、角膜を通過して送達されるので、DMSO が、恐らく CPA の不透過性を隠蔽していると考えられる。DMSO は、ヒト眼の薬剤送達用の眼用溶媒としては安全でも好適でもない。

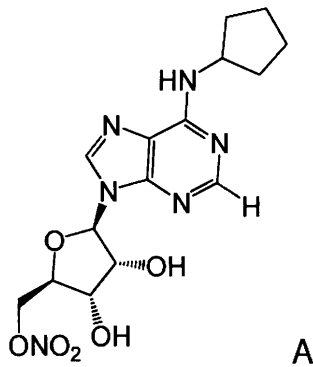
## 【0063】

驚くべきことに、ヒトでの臨床試験において化合物 A

40

## 【0064】

## 【化 9】



10

## 【0065】

の眼局所投与により、ヒトにおけるIOPを低下させるための化合物Aと関連して活性代謝物としてCPAが検出される結果となったことを本発明者は見出した。同時係属出願の米国特許出願第61/174,655号明細書および米国特許出願第61/219,990号明細書は、臨床試験においてヒトにおけるIOPを低下させるために化合物Aの使用を教示している。米国特許出願第61/174,655号明細書および米国特許出願第61/219,990号明細書の開示は、それらの全体が本明細書に組み込まれている。

## 【0066】

20

驚くべきことに、ヒト対象の角膜に対してCPAの安全な濃度の局所送達を可能にする十分な角膜透過性をCPAが有さないことを本発明者は見出した。さらに、本発明者は、有効量のCPAが、ヒト対象の角膜を通過して安全に送達できる場合、対象のIOPを有意に低下させ得ることも見出した。

## 【0067】

本発明の実施形態は、ヒト対象における正常なまたは上昇した眼内圧(IOP)を低下させ、制御して治療する、および/または緑内障を治療するためのCPAまたはCPAプロドラッグの使用を提供する。

## 【0068】

アデノシンは、多くの生理過程を調節するプリンヌクレオシドである。アデノシンによる細胞情報伝達は、ラレビック(Ralevic)とバーンストック(Burnstock)(Pharmacol Rev. 50:413-492頁、1988年)およびフレドホルム(Fredholm) BBr(Pharmacol Rev. 53:527-552頁、2001年)によって報告されている通り、4つのアデノシン受容体亜型: A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、およびA<sub>3</sub>を介して生じる。眼内で、アデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニストは、マウス、ウサギおよびサルにおけるIOPを低下させる(ティアン(Tian) Bら、Exp Eye Res. 64:979-989頁、1997年; クロッソン(Crosson) CE, J Pharmacol Exp Ther. 273:320-326頁、1995年; およびアビラ(Avila) MYら、Br J Pharmacol. 134:241-245頁、2001年)。他の出版物は、眼内のアデノシンA<sub>1</sub>受容体アゴニストが、小柱網による通例の流出経路を標的にしていると記述しているが(フサイン(Husain) Sr, J Pharmacol Exp Ther. 320:258-265頁、2007年)、他の経路によるIOPの低下も排除されていない。

30

40

## 【0069】

前臨床試験で報告されたIOPにおける高強度のアデノシンA<sub>1</sub>受容体に媒介された低下に先行して、A<sub>1</sub>受容体リガンドの点眼後にIOPの直後の一時的上昇が生じることが多いことを認識すべきである(Crosson CEおよびグレイ(Grey) T, Inv Ophthalmol Visual Sci. 37, [9]1833-1839頁、1996年)。投与後、約30分の「ウィンドウ」で、約3~9mmHgの一時的IOP上

50

昇が見られた。この現象は、眼内のアデノシン受容体亜型間の交差反応性から生じ得る。

【0070】

薬理学試験により、この一時的なIOP上昇は、少なくとも部分的には、アデノシンA<sub>2B</sub>受容体の活性化によるものかも知れない(Crosson、1996年)ことが示される。したがって、A<sub>2B</sub>アゴニストはIOPに対して、上昇作用、低下作用または混合作用を及ぼし得るため(Konno、2004年; Konno、J Pharmacol Sci、2005年; Konno、Eur J Pharmacol、2005年)、IOPの処置には、アデノシンA<sub>2</sub>受容体ベースの薬剤の開発よりも、IOPを低下させるだけの高選択的A<sub>1</sub>アゴニストの開発の方が批判に耐えられると思われる。

【0071】

選択的アデノシンA<sub>1</sub>アゴニストとして作用する化合物が知られており、種々の有用性を示している。Jagtapらに対する米国特許第7,423,144号明細書には、頻拍性不整脈(心拍数の上昇)、痛覚障害、および虚血再灌流傷害の予防または治療のためにこのような選択的アデノシンA<sub>1</sub>アゴニスト化合物が記載されている。

【0072】

臨床試験においてヒト対象の角膜に化合物Aを局所投与後、CPAが、活性代謝物として確認されたことが判明した。ヒト対象の血漿中のCPA蓄積後、ヒト対象のIOPは下降し続け、また一過性のIOP上昇が見られないことから、IOPの一過性増加を回避する上で十分有意にA<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>アデノシン受容体以上にCPAの選択性があることが示唆された。図2に示されるように、ヒト対象の角膜(図1を参照)に対する化合物Aの局所投与により、ヒト対象の血漿中にCPAが検出されたことを見出したが、対象のIOPは依然として下降していた。

【0073】

角膜への化合物Aの局所投与後、ヒト対象の血漿中にCPAが生じるという所見をさらに支持するために、さらにインビトロ動物試験を完了した結果は、図3に見られるとおりであるが、それによると、角膜への化合物Aの局所投与により、角膜の他方の側にCPAの有意濃度の検出があった。同じモデルを用いて、角膜を通過して輸送され得るCPAの濃度を測定した。図3に示された結果により、角膜を通過して輸送されたCPA濃度は、化合物Aが角膜に局所適用された場合よりもはるかに低いことが示されている。

【0074】

CPAまたは式IIによる化合物は、送達させるために種々のタイプの眼用組成物に組み込むことができる。式Iの化合物は、角膜透過性形態(例えば: CPAのナノ粒子を含む局所点眼剤または軟膏; または盲管にインプラントした、または強膜に隣接して、もしくは眼内にインプラントした薬剤送達スポンジなどの徐放デバイスにより; 眼周囲、結膜、テノン下、前房内、硝子体内、または小管内への注入)で眼に直接送達することができる。本発明の薬剤は、眼内挿入用デバイスまたはインプラント用デバイスに製剤化できることがさらに考慮されている。非水ナノ沈殿技法を用いて、0.25 μm未満(250 nm未満)の粒径を有するCPA装填ナノ粒子を形成し得ることが想定されている。角膜上皮表面の観測のための原子間力顕微鏡の使用(The Use of Atomic Force Microscopy for the Observation of Corneal Epithelium Surface)、ツイリンバリス(Tsilimbaris)ら、Investigative Ophthalmology & Visual Science、2000年3月、41巻、3号、680-686頁に報告されているように、角膜上皮接合ギャップは、原子間力顕微鏡(AFM)により測定されている。DalpiazらによりJournal of Pharmaceutical Sciences、2009年、1-13頁に記載されているものと同様の技法が好適であろう。

【0075】

式IIの化合物は、角膜透過性の形態で眼に直接送達してもよい(例えば、局所点眼剤または軟膏; または盲管にインプラントした、または強膜に隣接して、もしくは眼内にイ

10

20

30

40

50

ンプラントした薬剤送達スポンジなどの徐放デバイスにより；眼周囲、結膜、テノン下、前房内、硝子体内、または小管内への注入）。さらに本発明の薬剤は、眼内挿入デバイスまたはインプラントデバイスに製剤化できると考えられる。

#### 【0076】

式ⅠⅠの化合物は、眼への送達のために、約4～8のpHを有する局所眼用製剤内に組み込むことが好ましい。化合物は、水性、滅菌眼用の懸濁液または溶液を形成するために、眼科学的に許容できる保存剤、界面活性剤、増粘剤、浸透増強剤、緩衝剤、塩化ナトリウム、および水と組み合わせてもよい。眼用液剤は、生理学的に許容できる等張の水性緩衝剤液中に化合物を溶解させることによって調製してもよい。さらに、眼用液剤は、化合物の溶解を補助する眼科学的に許容できる界面活性剤を含み得る。さらに眼用液剤は、結膜嚢内の製剤保持を改善するために、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン（HPCD）、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど、粘度または溶解性を増加させる薬剤を含有し得る。限定はしないが、ゲランおよびキサンタンガムなどのゲル化剤を用いることもできる。滅菌眼用軟膏製剤を調製するために、鉱油、液体ラノリン、または白色ワセリンなどの適切な媒体中、活性成分を保存剤と組み合わせてもよい。滅菌眼用ゲル製剤は、類似の眼用製剤に関して公開された製剤に従って、例えば、カルボポリ（carbopol）- 974；保存剤および張性剤の組み合わせを組み込んでよい。好ましい実施形態における化合物は、IOPの上昇を経験している患者におけるIOPを低下させるのに十分であって、および/またはPOAGまたはOHT患者における正常なIOPレベルを維持する量で組成物中に含有される。このような量は、本明細書において、「IOPを制御または低下させるために有効な量」、またはより簡単に、「有効量」と称される。化合物は、これらの製剤中、通常は0.05mg/ml～7.0mg/mlの量で含有されるが、0.4mg/ml～7.0mg/mlの量で含有されることが好ましい。したがって、局所の症状に対しては、熟練臨床医の支持に従い、これらの製剤の1～2滴が、1日1～4回、眼の表面に送達されるであろう。

10

20

#### 【0077】

またCPAまたは式ⅠⅠの化合物は、限定はしないが、 $\alpha$ -ブロッカー、プロスタグランジン類縁体、プロスタミド類、炭酸脱水酵素阻害薬、 $\beta_2$ アゴニスト、縮瞳薬、神経保護剤、イオンチャネルモジュレータ、 $A_1$ アゴニスト、 $A_3$ アンタゴニスト、 $A_2A$ アゴニストおよびそれらの組み合わせなどの他の緑内障治療剤と併用することができる。

30

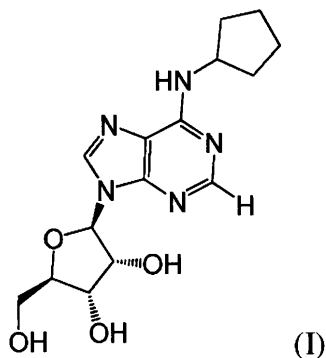
#### 【0078】

したがって、本発明の化合物を述べている場合は、本発明の化合物の対応するプロドラッグもまた適切で好都合なものとして述べていると理解すべきである。

第一の態様において、本発明は、眼内圧を低下させる方法であって、式Ⅰ

#### 【0079】

#### 【化10】



40

#### 【0080】

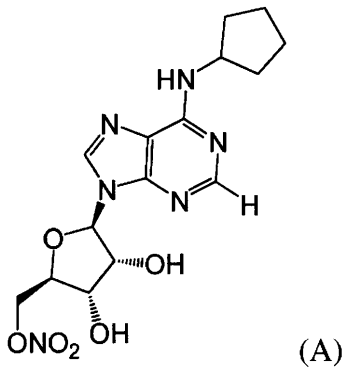
による有効量のシクロペンチルアデノシンを、式Ⅰの化合物が化合物A

50



【 0 0 8 1 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 8 2 】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ( 6 - ( シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル硝酸エステル  
の形態で送達されないという条件で、ヒトの罹患眼の前眼房に送達するステップを含んで  
なる眼内圧を低下させる方法を提供する。

【 0 0 8 3 】

20

一実施形態において、本法は、有効量の式 I の化合物、または薬学的に許容できるその  
塩の有効量を、ヒトの罹患眼の前眼房に送達することを含んでなる。

別の実施形態において、本法は、式 I の化合物を含んでなる有効量の製薬組成物を、ヒ  
トの罹患眼の前眼房に送達することを含んでなる。

【 0 0 8 4 】

別の実施形態において、本法は、式 I の化合物、または薬学的に許容できるその塩を含  
んでなる製薬組成物の有効量を、ヒトの罹患眼の前眼房に送達することを含んでなる。

一実施形態において、本法は、式 I による化合物の約 0 . 0 5 m g / m l ~ 約 7 . 0 m  
g / m l を 1 日 1 回 ~ 4 回適用するステップを含んでなるか、または別の実施形態におい  
て、本法は、式 I による化合物の約 2 0 ~ 7 0 0 μ g を 1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップ  
を含んでなるか、または別の実施形態において、本法は、式 I による化合物の約 3 5 0 μ  
g を 1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなる。

30

【 0 0 8 5 】

一実施形態において、罹患眼の I O P を、少なくとも 1 0 % 低下させる。別の実施形態  
において、罹患眼の I O P を、少なくとも 1 0 ~ 2 0 % 低下させる。

さらなる一実施形態において、罹患眼の I O P を、 2 0 % 以上低下させる。

【 0 0 8 6 】

一実施形態において、罹患眼の I O P を、 3 時間を超えて、少なくとも 1 0 % 低下させ  
、別の実施形態において、罹患眼の I O P を、 3 時間を超えて、少なくとも 1 0 ~ 2 0 %  
低下させ、さらなる実施形態において、罹患眼の I O P を、 3 時間を超えて、 2 0 % 以上  
低下させ、また、別の実施形態において、罹患眼の I O P を、少なくとも 6 時間、少なく  
とも 1 0 % 低下させる。

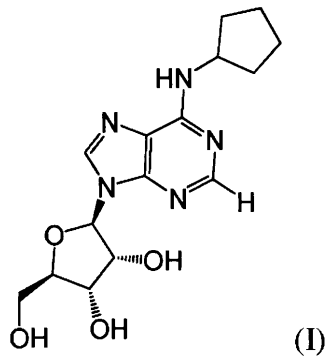
40

【 0 0 8 7 】

さらに別の態様において、本発明は、眼内圧を低下させる方法であって、式 I

【 0 0 8 8 】

## 【化 1 2】



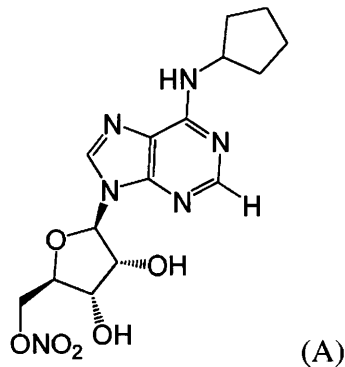
10

## 【 0 0 8 9】

によるシクロペンチルアデノシン、または薬学的に許容できるその塩の有効量を、式 I の化合物が化合物 A

## 【 0 0 9 0】

## 【化 1 3】



20

## 【 0 0 9 1】

((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (シクロペンチルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル硝酸エステル  
の形態で送達されないという条件で、ヒトの罹患眼の前眼房に角膜透過性の形態で送達するステップを含んでなる眼内圧を低下させる方法を提供する。

30

## 【 0 0 9 2】

一実施形態において、本法は、式 I による化合物の約 0.05 mg/ml ~ 約 7.0 mg/ml を 1 日 1 回 ~ 4 回適用するステップを含んでなるか、または別の実施形態において、本法は、式 I による化合物の約 20 ~ 700 μg を 1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなるか、または別の実施形態において、本法は、式 I による化合物の約 350 μg を 1 日 1 回 ~ 2 回適用するステップを含んでなる。

40

## 【 0 0 9 3】

一実施形態において、罹患眼の IOP は、少なくとも 10% 低下させる。別の実施形態において、罹患眼の IOP は、少なくとも 10 ~ 20% 低下させる。

さらなる一実施形態において、罹患眼の IOP は、20% 以上低下させる。

## 【 0 0 9 4】

一実施形態において、罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、少なくとも 10% 低下させ、別の実施形態において、罹患眼の IOP は、3 時間を超えて、少なくとも 10 ~ 20% 低下させ、さらなる実施形態において、罹患眼の IOP を、3 時間を超えて、20% 以上低下させ、別の実施形態において、罹患眼の IOP を、少なくとも 6 時間、少なくとも 10% 低下させる。

50

## 【 0 0 9 5 】

一実施形態において、角膜透過性形態は、(i) CPAの角膜透過性ナノ粒子を送達することにより達成し得る。

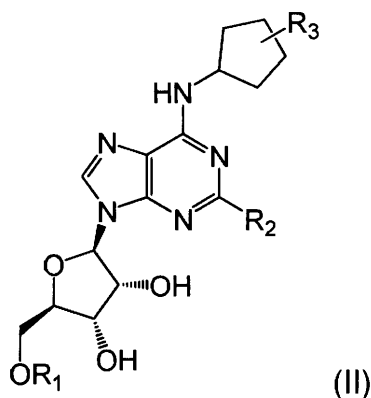
一実施形態において、CPAの角膜透過性ナノ粒子は、200nm未満であるか、または約200nmである。

## 【 0 0 9 6 】

別の態様において、本発明は、式 I I

## 【 0 0 9 7 】

## 【 化 1 4 】



10

20

## 【 0 0 9 8 】

(式中、 $R_1$  は、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  は、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  は、 $-H$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-O(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-O(CO)CH_2C(CH_3)_3$  から選択される)

30

の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

## 【 0 0 9 9 】

別の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  は、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  は、 $-H$  である。

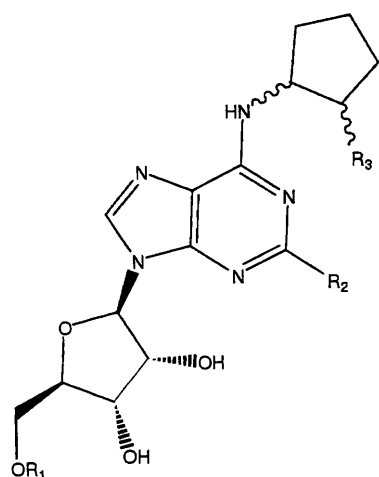
40

## 【 0 1 0 0 】

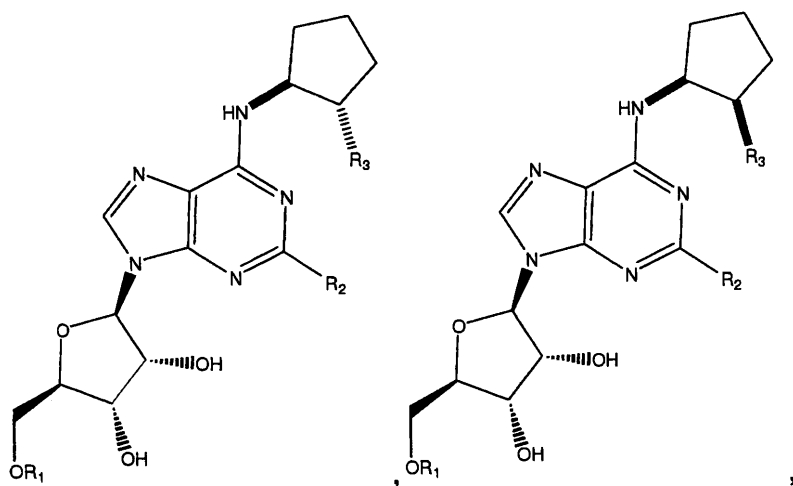
一実施形態において、式 I I の化合物は、以下の構造：

## 【 0 1 0 1 】

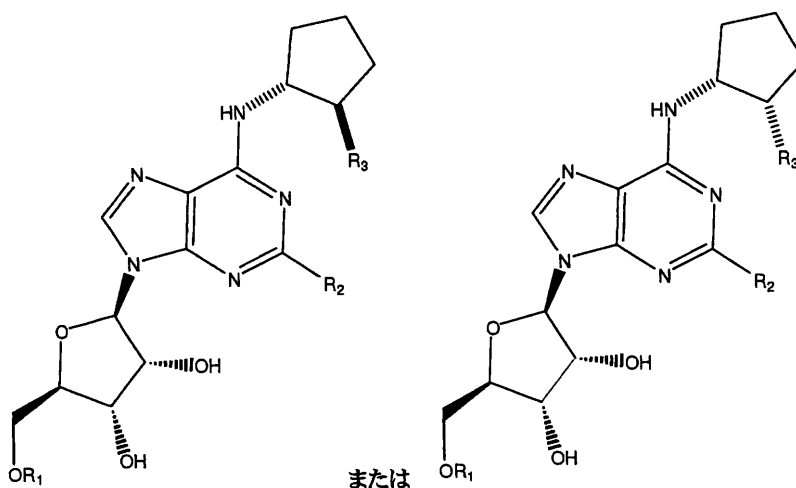
【化 1 5】



10



20



30

40

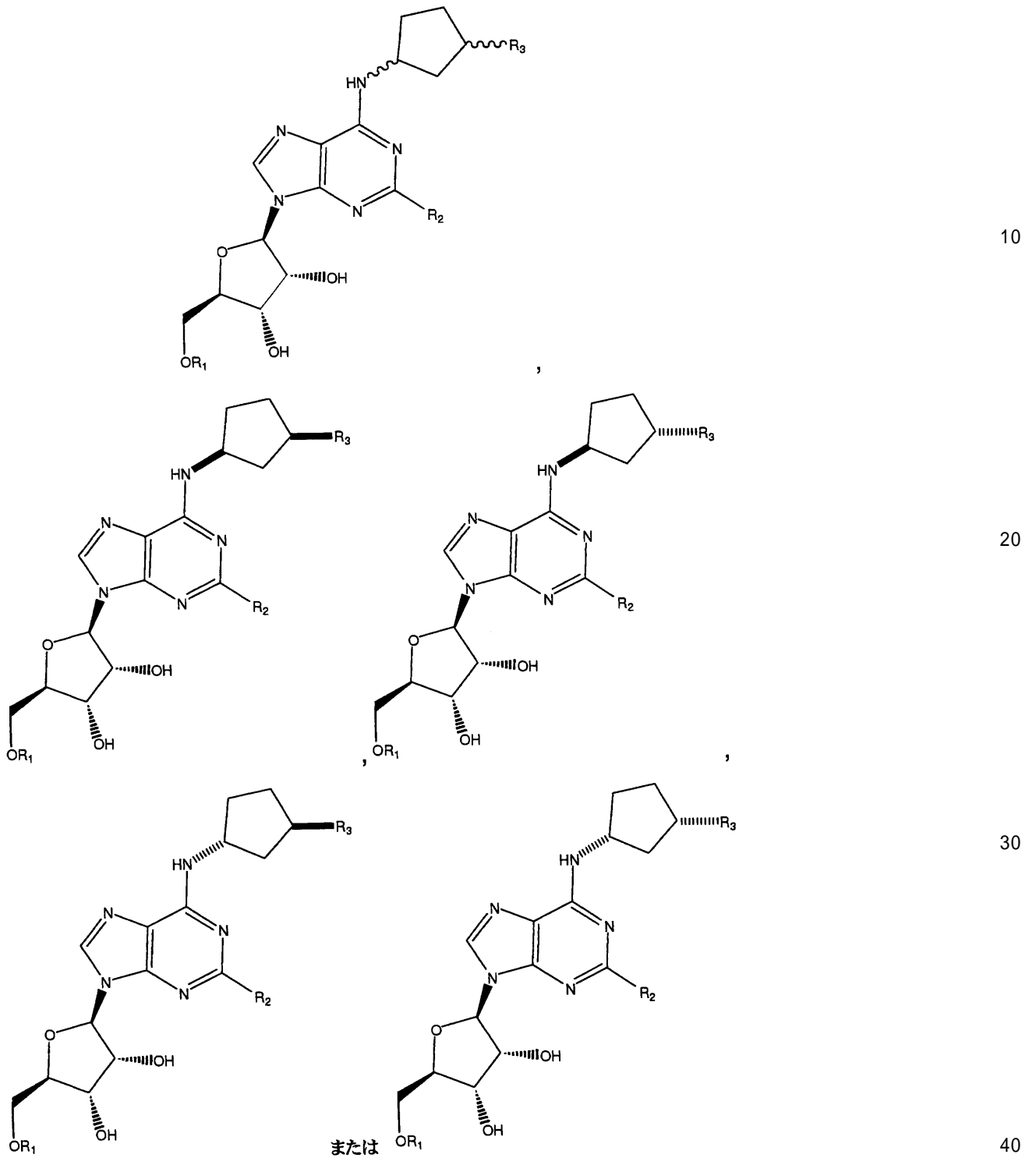
【 0 1 0 2 】

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する。

一実施形態において、式 I I の化合物は、以下の構造：

【 0 1 0 3 】

## 【化 1 6】



## 【 0 1 0 4】

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する。

別の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CO)CH(CH_3)_2$  または  $-(CO)(CH_2)_6CH_3$  から選択される。

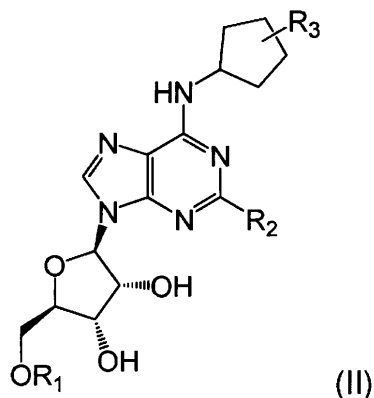
## 【 0 1 0 5】

別の実施形態において、 $R_2$  は、 $-H$ である。

さらに別の実施形態において、本発明は、式 I I

## 【 0 1 0 6】

【化 1 7】



10

【0107】

(式中、 $R_1$  は、 $-(CO)C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-(CO)$  フェニル、または  $\alpha-(CO)C_1 \sim C_{10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)$  アリール；または 1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1～6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $\alpha-(CO)C_3 \sim C_7$  複素環から選択され； $R_2$  は、 $-H$  またはハロから選択され； $R_3$  は、 $-H$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)CH(ハロ)_2$ 、 $-O(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-O(CO)CH_2C(CH_3)_3$  から選択される)

20

の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩の有効量をヒト対象の罹患眼に投与することにより、ヒト対象において IOP ならびに IOP 上昇によって引き起こされた関連疾患および病態を低下させる方法に関するものである。

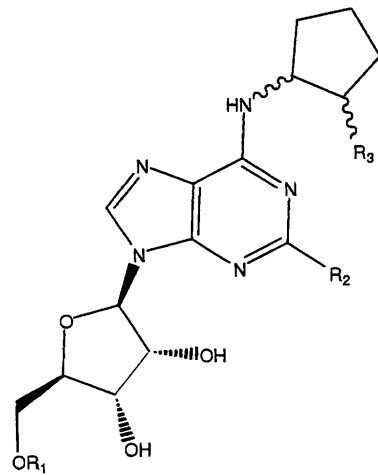
【0108】

上記に定義された方法の一実施形態において、式 I I の化合物は、以下の構造：

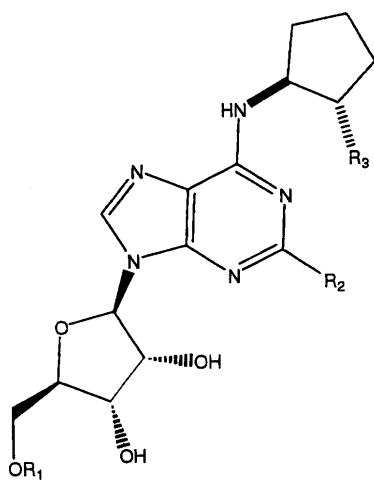
30

【0109】

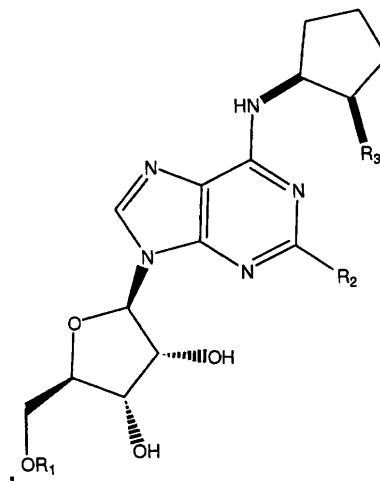
【化 1 8】



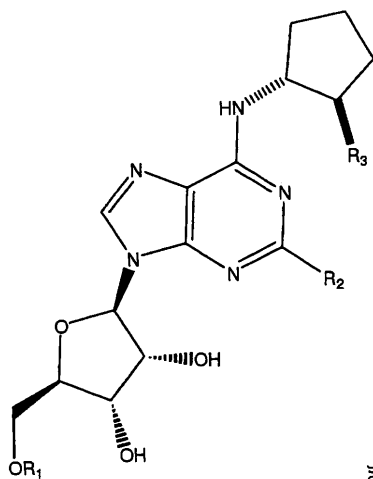
10



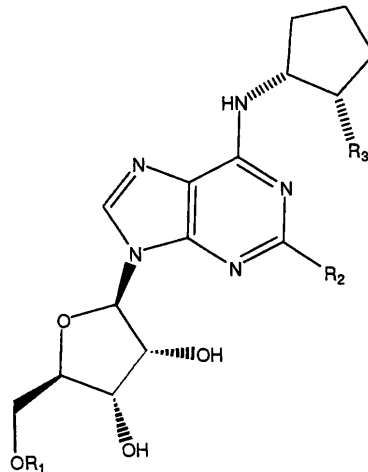
20



30



または



40

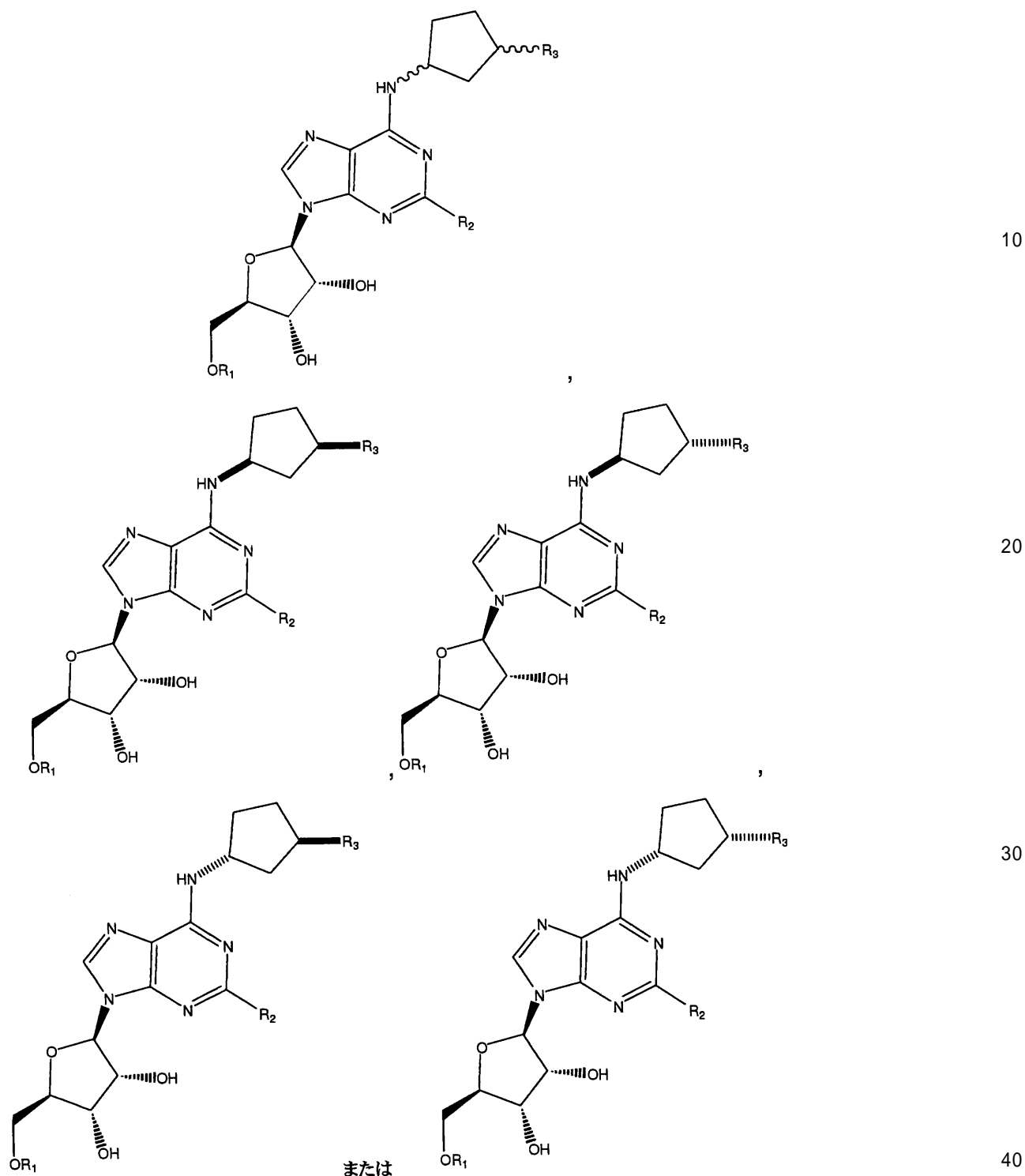
【 0 1 1 0 】

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する。

上記に定義された方法の一実施形態において、式 I I の化合物は、以下の構造：

【 0 1 1 1 】

## 【化 19】



## 【0112】

または薬学的に許容できるそれらの塩を有する。

一実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$ 、 $-(CO)$ フェニル、または  $\alpha$ - $-(CO)C_{1 \sim 10}$  の任意選択により分枝した脂肪族、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)C_{3 \sim 8}$  シクロアルキル、1つ以上のヒドロキシ、もしくは  $n$  が 1 ~ 6 である  $-(CH_2)_nOH$  で任意選択により置換された  $-(CO)ア$



リール；または1つ以上のヒドロキシ、もしくは $n$ が1～6である $-(CH_2)_nOH$ で任意選択により置換された $a-(CO)C_3 \sim C_7$ 複素環から選択され； $R_2$ は、 $-H$ またはハロゲンから選択される。

【0113】

一実施形態において、対象の罹患眼に対して、 $R_1$ は、 $-(CO)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CO)(CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CO)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CO)C(CH_3)_3$ 、 $-(CO)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CO)CH_2CH_3$ または $-(CO)$ フェニルから選択される。

【0114】

一実施形態において、 $R_2$ は、クロロである。

10

別の実施形態において、式IIの化合物は、化合物2aである。

さらに別の実施形態において、式IIの化合物は、化合物2gである。

【0115】

一態様において、眼内圧を低下させる薬剤の製造のために式Iによる化合物の使用が本明細書に提供される。

別の態様において、IOP上昇ならびにIOP上昇により引き起こされた疾患および病態の治療用薬剤の製造のために式IIによる化合物の使用が本明細書に提供される。

【0116】

別の態様において、IOP上昇ならびにIOP上昇により引き起こされた疾患および病態の治療用薬剤の製造のために化合物2aの使用が本明細書に提供される。

20

さらに別の態様において、IOP上昇ならびにIOP上昇により引き起こされた疾患および病態の治療用薬剤の製造のために化合物2gの使用が本明細書に提供される。

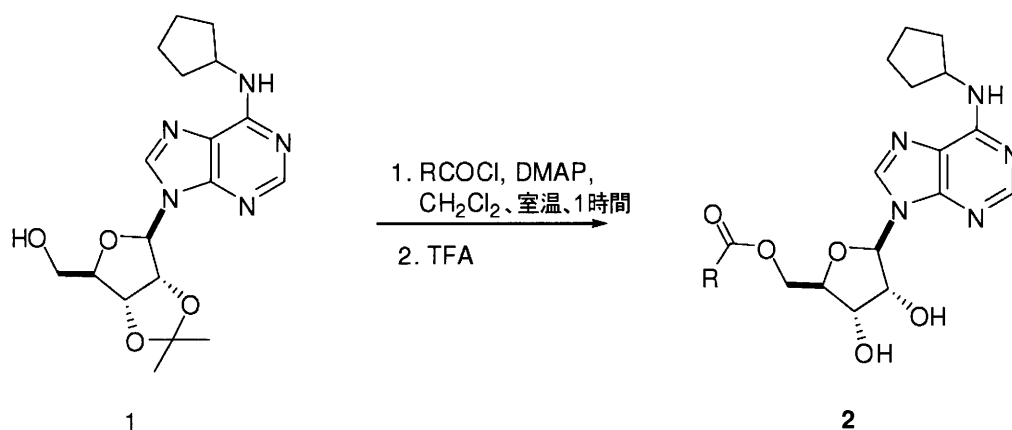
【0117】

合成

CPA5'エステル類は、以下のスキーム1に示された以下の方法により調製された：

【0118】

【化 2 0】

スキーム 1

R 基

**2a:** -CHMe<sub>2</sub>**2b:** -CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>**2c:** -CMe<sub>3</sub>**2d:** -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**2e:** -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**2f:** -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>**2g:** -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>**2h:** -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

【0 1 1 9】

一般的な実験手法：

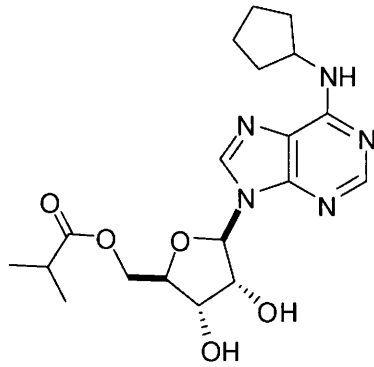
2', 3' - イソプロピリデン - N<sup>6</sup> - シクロペンチルアデノシン 1 (1.125 g、3 mmol) および DMAP (1.08 g、9 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、対応する酸クロリドを滴下しながら加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、水 (3 回) とブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータバポレータ (rotavaporator) で濃縮した。濃縮物から得られた粗製物をそのまま次のステップに用いた。水 (8 mL) と TFA (2 mL) の混合物を、0 °C で粗製物にゆっくりと加えてから、混合物を室温で 2 時間攪拌した。これをロータバポレータで濃縮し、プレ HPLC 上で精製して所望の生成物 2 を得た。

【0 1 2 0】

N<sup>6</sup> - シクロペンチル - 5' - O - イソブチリル - アデノシン (2a)：

【0 1 2 1】

## 【化 2 1】



10

## 【 0 1 2 2 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.04 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.08 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.54 - 1.58 (m, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.44 - 2.48 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 4H), 4.47 - 4.52 (m, 2H), 5.91 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H); (M+1): 406.3, Rt: 4.9。

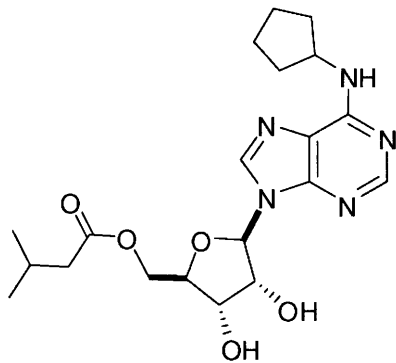
## 【 0 1 2 3 】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - ( 3 - メチルブタノイル ) - アデノシン ( 2 b ) :

20

## 【 0 1 2 4 】

## 【化 2 2】



30

## 【 0 1 2 5 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.87 (d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 6H), 1.52 - 1.50 (m, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 4H), 1.95 - 2.0 (m, 1H), 2.10 (d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 4H), 4.22 - 4.30 (m, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 2H), 4.47 - 4.52 (m, 2H), 5.93 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)。

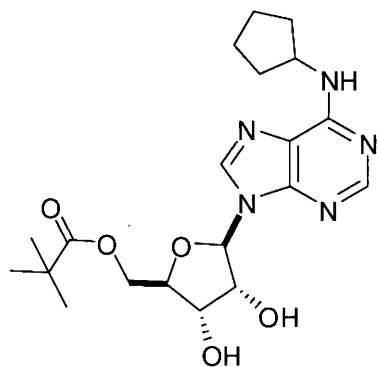
40

## 【 0 1 2 6 】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) - アデノシン ( 2 c ) :

## 【 0 1 2 7 】

## 【化 2 3】



10

## 【 0 1 2 8】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.09 (s, 9H)、1.52 - 1.50 (m, 3H)、1.68 - 1.77 (m, 4H)、2.13 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 3H)、3.64 (s, 1H)、4.22 - 4.29 (m, 1H)、4.34 - 4.39 (m, 2H)、4.47 - 4.52 (m, 2H)、5.93 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H)、7.25 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)。

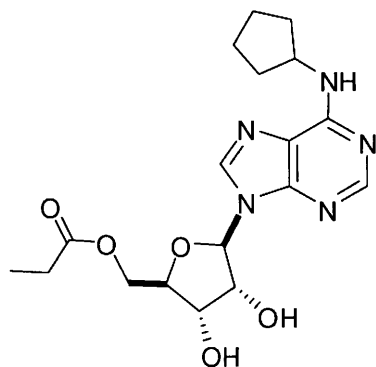
## 【 0 1 2 9】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - プロパノイル - アデノシン (2d) :

20

## 【 0 1 3 0】

## 【化 2 4】



30

## 【 0 1 3 1】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.05 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H)、1.52 - 1.50 (m, 3H)、1.68 - 1.77 (m, 4H)、2.13 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 3H)、2.24 - 2.27 (m, 2H)、3.62 (s, 1H)、4.22 - 4.29 (m, 1H)、4.34 - 4.39 (m, 2H)、4.47 - 4.52 (m, 2H)、4.58 (s, 1H)、5.94 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)。

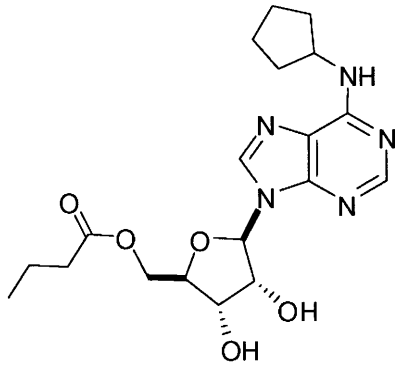
40

## 【 0 1 3 2】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - ブタノイル - アデノシン (2e)

## 【 0 1 3 3】

## 【化 2 5】



10

## 【 0 1 3 4 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.86 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H)、1.52 - 1.59 (m, 4H)、1.68 - 1.77 (m, 4H)、2.11 - 2.22 (m, 6H)、3.65 (s, 1H)、4.22 - 4.29 (m, 1H)、4.34 - 4.39 (m, 2H)、4.47 - 4.52 (m, 2H)、4.58 (s, 1H)、5.93 - 5.94 (m, 2H)、7.26 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)。

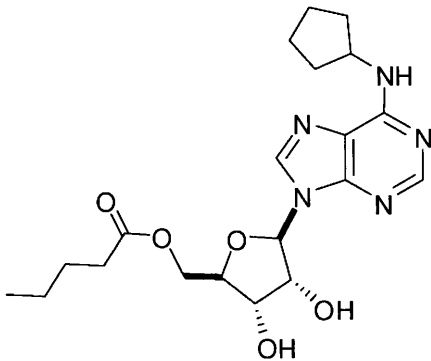
## 【 0 1 3 5 】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - ペンタノイル - アデノシン (2f)

20

## 【 0 1 3 6 】

## 【化 2 6】



30

## 【 0 1 3 7 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.81 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H)、1.19 - 1.27 (m, 2H)、1.42 - 1.58 (m, 6H)、1.68 - 1.77 (m, 3H)、1.97 (m, 1H)、2.12 - 2.22 (m, 5H)、3.51 (s, 1H)、4.22 - 4.29 (m, 1H)、4.34 - 4.39 (m, 2H)、4.47 - 4.52 (m, 2H)、4.59 (s, 1H)、5.92 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 2H)、7.26 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)。

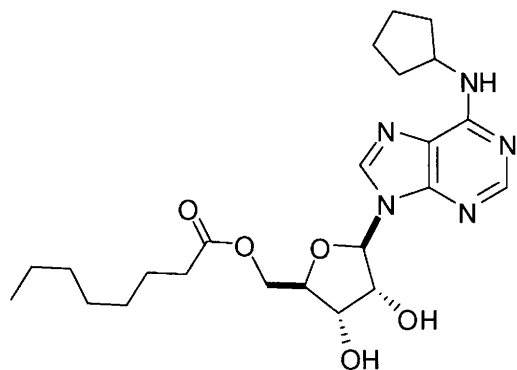
40

## 【 0 1 3 8 】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - オクタノイル - アデノシン (2g) :

## 【 0 1 3 9 】

## 【化 2 7】



10

## 【 0 1 4 0】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.83 - 0.87 (m, 3H)、1.19 - 1.30 (m, 9H)、1.46 - 1.79 (m, 6H)、2.10 - 2.22 (m, 3H)、2.34 (dd,  $J = 7.2$  および  $7.5 \text{ Hz}$ , 1H)、4.22 - 4.29 (m, 1H)、4.34 - 4.39 (m, 2H)、4.46 - 4.52 (m, 2H)、4.59 (s, 1H)、5.92 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 2H)、7.26 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、(M+1) : 462.3。

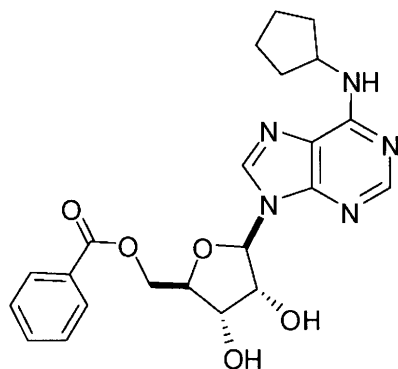
20

## 【 0 1 4 1】

$\text{N}^6$  - シクロペンチル - 5' - O - ベンゾイル - アデノシン (2h) :

## 【 0 1 4 2】

## 【化 2 8】



30

## 【 0 1 4 3】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.52 - 1.58 (m, 2H)、1.68 - 1.76 (m, 3H)、2.10 - 2.20 (m, 3H)、3.7 (s, 1H)、4.49 - 4.54 (m, 2H)、4.60 - 4.65 (m, 4H)、5.94 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 2H)、7.25 - 7.33 (m, 3H)、7.46 - 7.49 (m, 1H)、7.81 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H)、7.89 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)。

40

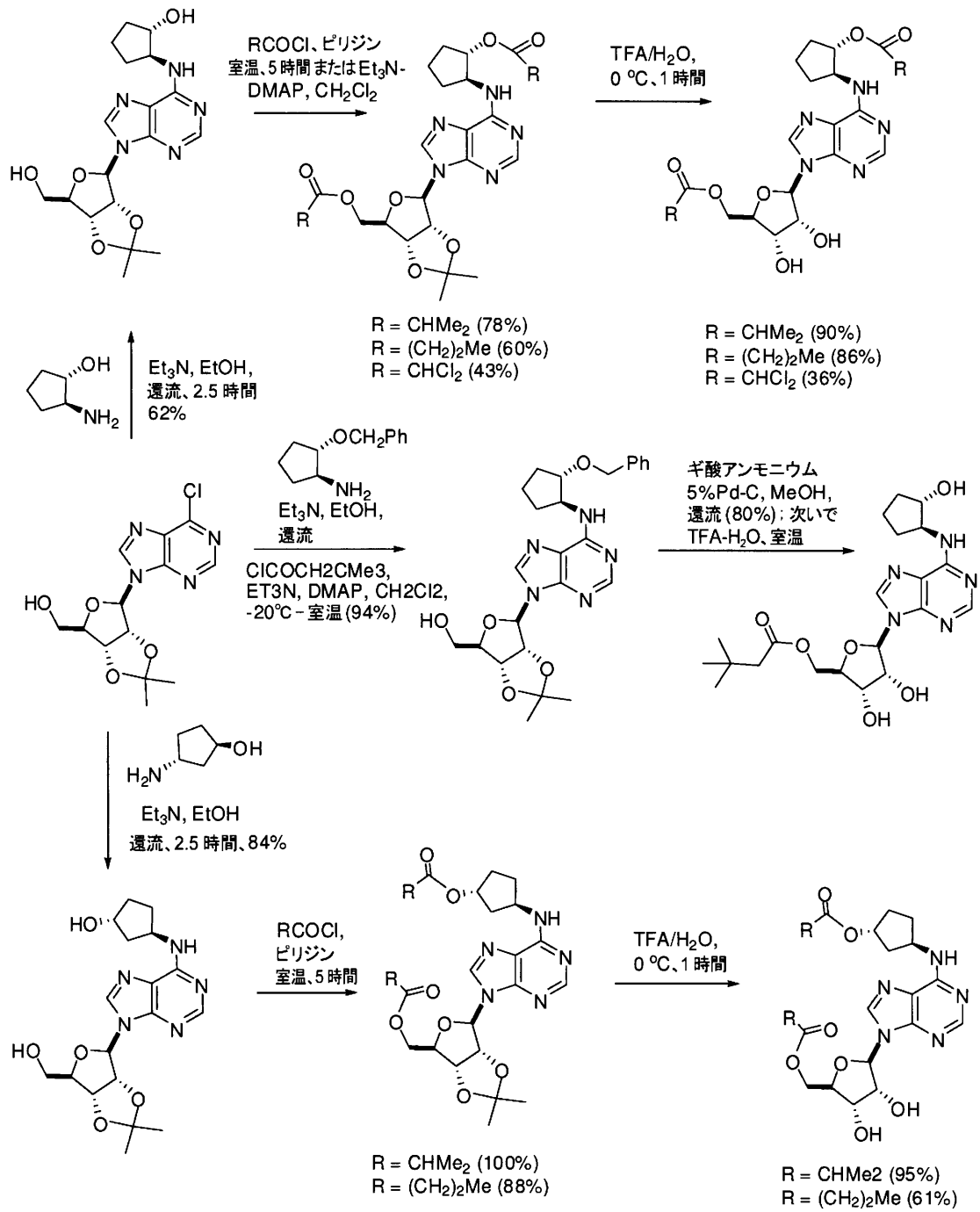
## 【 0 1 4 4】

$\text{N}^6$  ヒドロキシまたは  $\text{N}^6$  エステル類で置換の CPA エステル類は、下記のスキーム 2 に示された手法に従って調製した :

## 【 0 1 4 5】

【化 2 9】

## スキーム 2



10

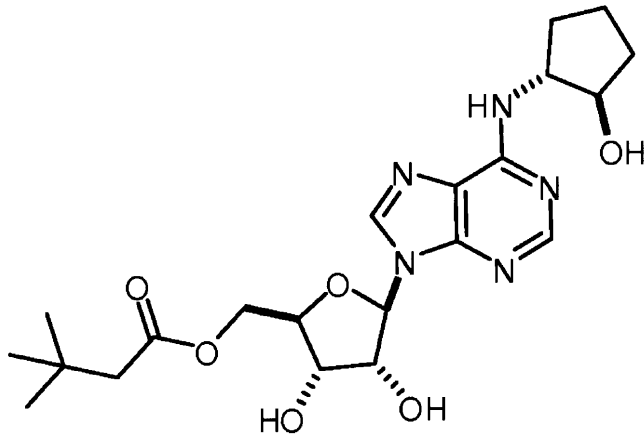
20

30

40

【 0 1 4 6 】

【化 3 0】



10

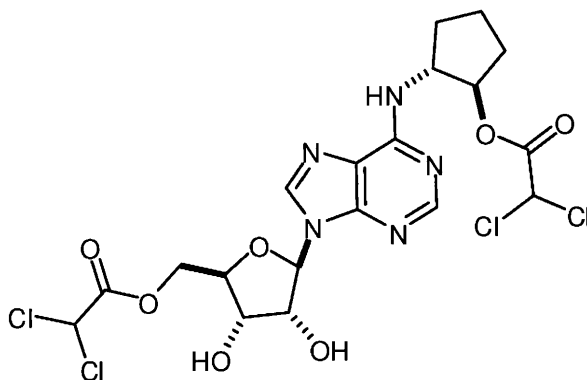
【0147】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( 6 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル 3 , 3 - ジメチルブタノエート ( 3 a ) :  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO - d 6 ) : 0 . 8 0 - 0 . 8 4 ( m , 1 H ) 、 0 . 8 9 ( s , 9 H ) 、 1 . 4 2 - 1 . 6 5 ( m , 3 H ) 、 1 . 8 0 - 2 . 0 2 ( m , 3 H ) 、 3 . 1 4 ( s , 2 H ) 、 4 . 0 1 - 4 . 2 7 ( m , 4 H ) 、 4 . 6 6 ( s , 1 H ) 、 4 . 8 6 ( s , 1 H ) 、 5 . 3 8 ( s , 1 H ) 、 5 . 5 8 ( s , 1 H ) 、 5 . 8 8 ( d , J = 5 . 1 \text{ Hz} , 1 H ) 、 7 . 2 4 ( bs , 1 H ) 、 7 . 6 7 ( d , J = 6 . 6 \text{ Hz} , 1 H ) 、 8 . 1 8 ( s , 1 H ) 、 8 . 2 8 ( s , 1 H ) 。

20

【0148】

【化 3 1】



30

【0149】

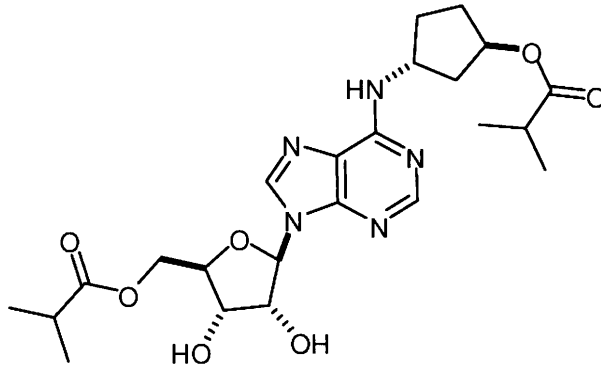
( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ( 6 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 2 , 2 - ジクロロアセトキシ ) シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル 2 , 2 - ジクロロアセテート ( 3 b ) :  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO - d 6 ) : 0 . 8 0 - 0 . 8 4 ( m , 1 H ) 、 1 . 0 7 - 1 . 1 2 ( m , 2 H ) 、 1 . 6 4 - 1 . 2 0 ( m , 2 H ) 、 2 . 1 0 - 2 . 1 3 ( m , 2 H ) 、 4 . 1 3 ( s , 1 H ) 、 4 . 2 4 ( s , 1 H ) 、 4 . 4 0 - 4 . 6 2 ( m , 3 H ) 、 5 . 2 6 ( s , 1 H ) 、 5 . 4 3 ( s , 1 H ) 、 5 . 6 0 ( d , J = 4 . 8 \text{ Hz} , 1 H ) 、 5 . 9 2 ( d , J = 4 . 8 \text{ Hz} , 1 H ) 、 6 . 8 2 ( s , 1 H ) 、 6 . 9 0 ( s , 1 H ) 、 8 . 0 5 ( s , 1 H ) 、 8 . 1 9 ( s , 1 H ) 、 8 . 3 1 ( s , 1 H ) 。

40

【0150】



## 【化 3 2】



10

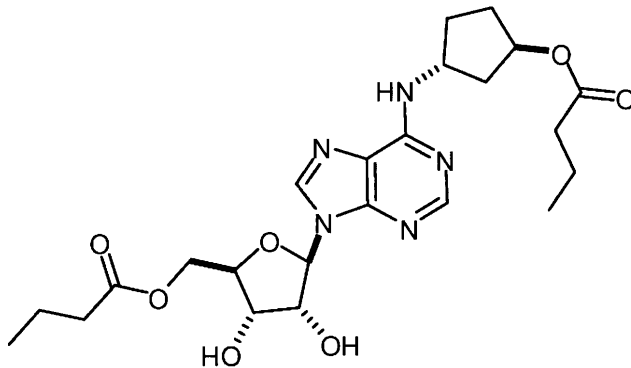
## 【 0 1 5 1】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( 6 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( イソブチリルオキシ ) シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチルイソブチレート ( 3 c ) : MS ( ES <sup>+</sup> ) : m / z 392 . 2 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 5 2】

## 【化 3 3】

20



30

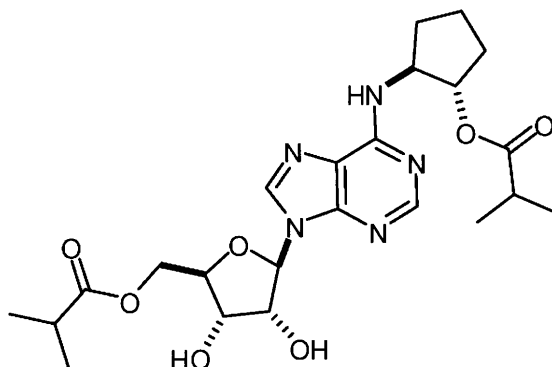
## 【 0 1 5 3】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ( 6 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( ブチリルオキシ ) シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチルブチレート ( 3 d ) : MS ( ES <sup>+</sup> ) : m / z 392 . 2 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 5 4】

## 【化 3 4】

40



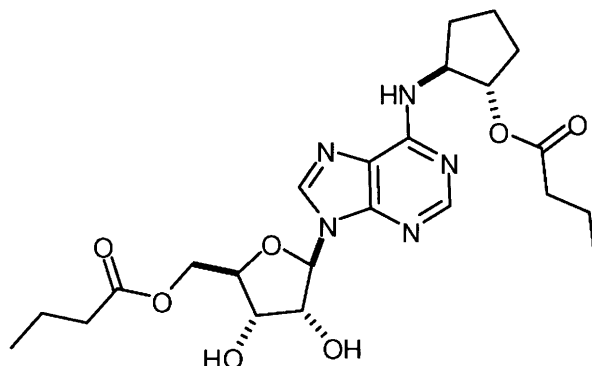
50

## 【 0 1 5 5 】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( 6 - ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( イソブチリルオキシ ) シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチルイソブチレート ( 3 e ) : M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / z 3 9 2 . 2 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 5 6 】

## 【 化 3 5 】



10

## 【 0 1 5 7 】

( ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ( 6 - ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ブチリルオキシ ) シクロペンチルアミノ ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチルブチレート ( 3 f ) : M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / z 3 9 2 . 2 ( M + 1 ) 。

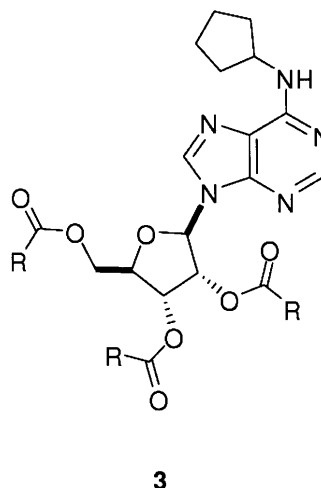
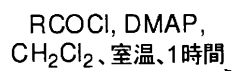
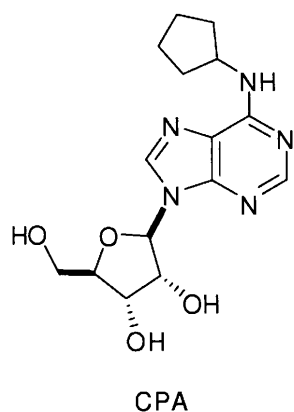
20

## 【 0 1 5 8 】

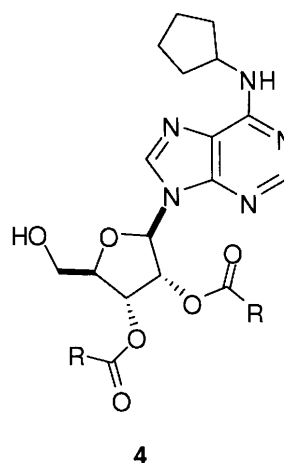
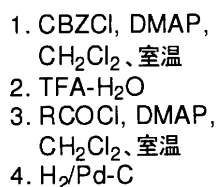
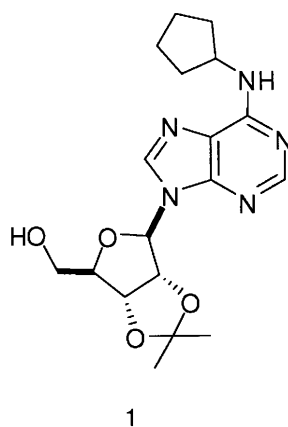
上記に定義された 2 ' 3 ' エステル類は、以下の一般手法に従って作製することができた。

## 【 0 1 5 9 】

## 【化 3 6】



10



20

30

## 【0160】

## 実施例 I - インビトロ角膜透過性試験

角膜における角膜透過性を測定するためのインビトロシステムを示す図 3 に関連して、ダッチベルト角膜を用いる試験のために化合物 2 a および 2 g を選択した。

## 【0161】

化合物 (2 a) および (2 g) は、イノテック・ファーマシューティカルズ社 (Inotek Pharmaceuticals Corp.) (レキシントン、マサチューセッツ州) により粉末形態に調製された。低透過性対照化合物のアテノロールおよび他の全試薬は、シグマ (Sigma) (セントルイス、ミズーリ州) から購入した。透過性評価に用いられた緩衝液は、グルタチオン - 重炭酸リンゲル (GBR) 溶液 (110 mM の NaCl、5 mM の KCl、1 mM の NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、30 mM の NaHCO<sub>3</sub>、1 mM の CaCl<sub>2</sub>、0.75 mM の MgCl<sub>2</sub>、5 mM の D - グルコース、および 0.3 mM の還元グルタチオン)、pH 7.4 であり、これは、実験当日に新たに調整し、O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95:5) で酸素化して pH 7.4 にした。

40

## 【0162】

化合物 (2 a) および (2 g) は、生理食塩水中で再構成し、50 μM と 2.6 mM との間の最終濃度でアッセイ中に希釈 (10 倍) した。オスのダッチベルテッド種 (Dutch-belted) の着色ウサギ (体重 1.5 ~ 2.5 kg、3 ~ 3.5 月齢) は、コーヴァンス・リサーチ・プロダクツ社 (Covance Research Produ

50

cts Inc. (デンバー、ペンシルバニア州) から購入した。本試験で実施した動物の取り扱い、動物のケアおよび使用における指針 (Guiding Principles in the Care and Use of Animals) (DHEW公表、NIH 80-23) に従った。ウサギは、CO<sub>2</sub> 窒息により安楽死させ、氷上の頭部を、試験施設に移し、両眼の解剖を実施した。

#### 【0163】

角膜組織を切除し、0.64 cm<sup>2</sup> の拡散面積で図3に示されたハーバード垂直拡散装置に取り付けた。予熱 (37 ) した、pH 7.4 のGBR緩衝液を、粘膜 (1.5 mL) チャンバと漿膜 (1.5 mL) チャンバに加えた。拡散装置は、全輸送実験を通して37 に維持した。酸素化と攪拌は、各チャンバを通して1秒当たり5~6泡の速度でO<sub>2</sub> / CO<sub>2</sub> (95:5) を発泡させることにより達成した。30分の平衡化の後、粘膜 (ドナー) チャンバ中のブランクGBR緩衝液を取り除き、化合物 (2a) または化合物 (2g) を含有するGBRアッセイ緩衝液で置換した。輸送実験は、2時間継続し、二重反復試験を実施した。60分毎に、0.2 mLのサンプルを漿膜 (レシーバ) チャンバから集め、最終時点を除いて、0.2 mLのブランクGBR緩衝液で補充し; 実験の最後に質量バランス測定のために、サンプルを粘膜 (ドナー) チャンバからも集めた。輸送実験後、組織を通過する低透過性対照化合物であるアテノールの透過を測定することにより組織整合性 (システム適合性) を評価した。100 μMのアテノールを含有するGBR緩衝液でドナーチャンバの内容物を置換し、レシーバチャンバを、新鮮なブランクGBR緩衝液で置換した。30分のインキュベーション後、分析用にサンプルを両チャンバから集めた。二重反復測定により、アテノールに対して見かけの平均透過性 (P<sub>app</sub>) 値が、 $< 1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  であった場合、実験後のシステム適合性評価は許容できると考えた。

10

20

30

#### 【0164】

ドナーチャンバおよびレシーバチャンバ中の化合物Aおよび化合物 (2a) と (2g) ならびにアテノールの濃度は、LC-MS/MS法により分析した。見かけの透過性 (P<sub>app</sub>) 値は、以下の式:

$$P_{app} = (dC_r / dt) \cdot V_r / (A \cdot C_0)$$

を用いて算出した。式中、dC<sub>r</sub> / dt は、レシーバ区画内における経時的累積濃度の直線部分の傾斜 (μM / 秒) であり、V<sub>r</sub> は、レシーバチャンバの容量 (cm<sup>3</sup>) であり、A は、拡散面積 (cm<sup>2</sup>) であり、C<sub>0</sub> は、測定された投薬濃度 (μM) であった。

30

#### 【0165】

回収率は、以下の式:

$$\text{回収率} = 100 \cdot (V_r \cdot C_r^{\text{final}} + V_d \cdot C_d^{\text{final}}) / (V_d \cdot C_0)$$

を用いて算出した。式中、V<sub>r</sub> は、レシーバ区画の容量 (cm<sup>3</sup>) であり、V<sub>d</sub> は、ドナー区画の容量 (cm<sup>3</sup>) であり、C<sub>0</sub> は、投薬濃度 (μM) であり、C<sub>r</sub><sup>final</sup> は、インキュベーション終末におけるレシーバ累積濃度 (μM) であり、C<sub>d</sub><sup>final</sup> は、インキュベーション終末におけるドナー濃度 (μM) であった。

#### 【0166】

化合物 (2a) および (2g) を、ドナーチャンバ内に置いた場合、CPAの有意味な濃度を測定することができ、角膜を通過後、化合物 (2a) および (2g) からのCPA放出の裏付けを与えることを図5に示されたグラフから見るができる。

40

#### 【0167】

実施例II - 化合物Aの投与後のヒト血漿の分析

選択された時点 (例えば、1日目: 投与前、5分、15分、25分、35分、45分、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間) でヒト角膜へ化合物Aの局所投与後、抗凝結剤としてヘパリンナトリウムを含有するバキュテイナー (vacutainer) チューブを用い、カテーテル、生理食塩水ロックを介して、または静脈穿刺により、薬物動態評価のために全血 (10 mL) のサンプルを採取した。全血からの血漿調製のための標準的臨床検査手法に従って4 での遠心分離 (例えば、およそ10分間、3000 rpm) により血液成分を分離した。化合物AおよびCPAの濃度分析まで、各サンプルについて

50

およそ 1 mL の血漿を、- 20℃以下で保存した。ヒト血漿サンプルは、10.0 pg/mL の定量化下限 (LLQ) および 10.0 pg/mL ~ 2000 pg/mL の線形範囲を有する検証済みの液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法を用いて化合物 A の濃度に関して分析した。幾つかのサンプルにおいて (N (6) - シクロペンチルアデノシン、CPA) の血漿中濃度もまた、10.0 pg/mL の定量化下限および 10.0 pg/mL ~ 2000 pg/mL の線形範囲を有する検証済みの LC/MS/MS 法を用いて測定した。

【0168】

この分析の結果、ヒト対象の角膜に化合物 A を局所投与後、臨床試験において活性代謝物として CPA が同定された。ヒト対象の血漿中 CPA の蓄積後、ヒト対象の IOP は下降し続け、一過性の IOP 上昇が見られないことから、一過性 IOP の増加を回避する上で十分有意に A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> アデノシン受容体以上に CPA の選択性のあることが示唆される。図 2 に示されるように、ヒト対象の角膜 (図 1 参照) への化合物 A の局所投与により、ヒト対象の血漿中 CPA が検出される結果となり、一方で対象の IOP は依然として低下していることが判明した。

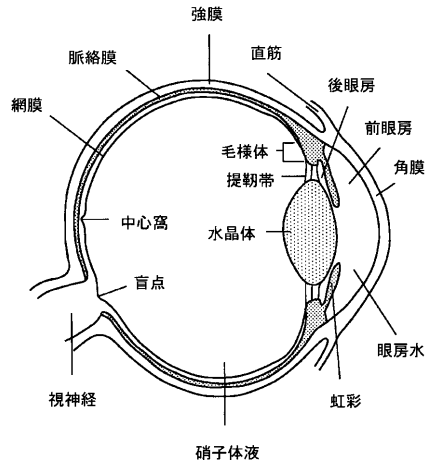
10

【0169】

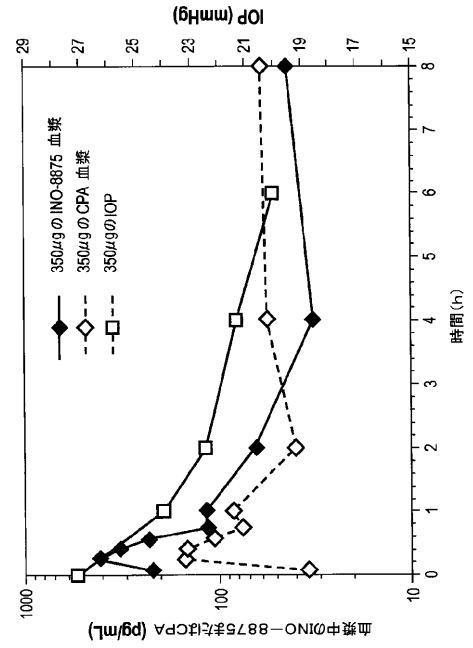
本発明およびその実施形態を詳細に説明した。しかし、本発明の範囲は、本明細書に記載された具体的な実施形態のいかなる操作、製造、組成物、化合物、手段、方法、および/または工程にも限定される意図はない。本発明の趣旨および/または本質的特徴から逸脱することなく、開示事項に対して種々の改変、置換、および変型がなし得る。したがって、本明細書に記載された実施形態と実質的に同じ機能を実施するか、または実質的に同じ結果を達成するその後の修飾、置換、および/または変型が、本発明の関連した実施形態に従って利用できることを、通常の当業者は容易に認識されるであろう。したがって、以下の請求項は、それらの範囲内に、本明細書に開示した方法、製造、組成物、化合物、手段、および/または工程に対する修飾、置換、および変型を包含することが意図されている。

20

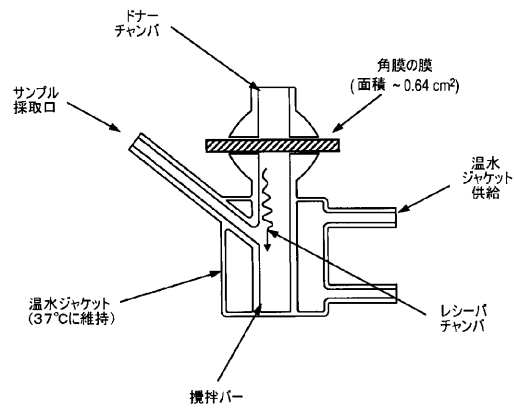
【図 1】



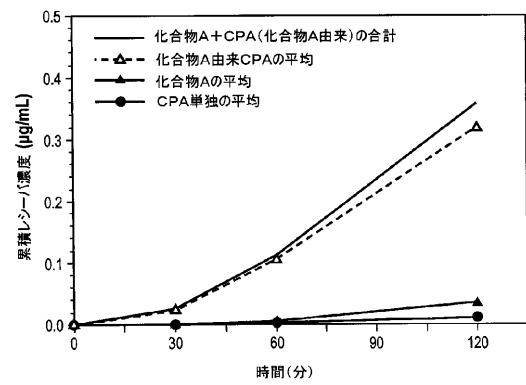
【図 2】



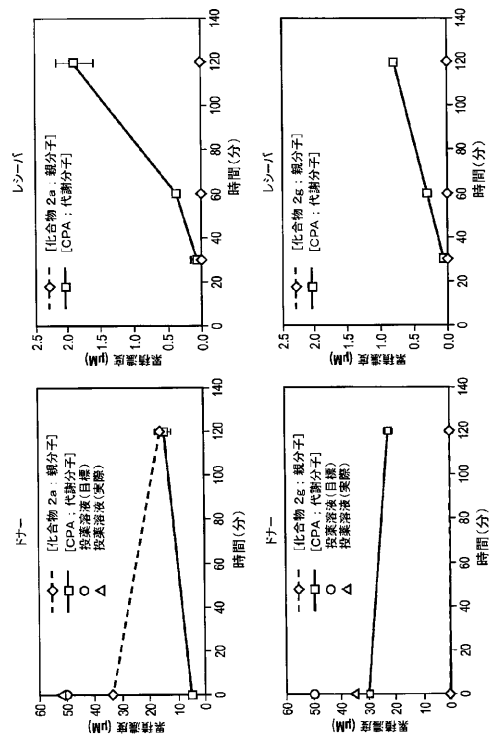
【図 3】



【図 4】



【図 5】



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/US2011/030009</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl. <i>C07H 19/16</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01) <i>C07H 19/167</i> (2006.01) <i>A61K 31/7076</i> (2006.01) <i>C07H 19/00</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN: CAPlus & Registry: Substructure search of Chemical Formula II. Medline, HCAplus, Biosis & WPIDS & Keywords: N <sup>6</sup> -cyclopentyladenosine, ocular, optical, eye, pressure and similar terms, synonyms, plurals, spelling etc		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/064795 A2 (INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION) 7 June 2007 See whole document especially the abstract, claims, pages 2-3, page 8 lines 30-32, compounds of formula (I') on pages 17-36, section 4.6.4. on page 50, page 40 lines 32-34 to page 41 lines 1-3 and example 16 on page 64.	1-28 & 83
P,X	WO 2010/127210 A1 (INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION) 4 November 2010 See whole document especially abstract, claims, general formula I, summary of invention on pages 2-6, compounds B & C on page 12 & page 26.	1-28 & 83
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 07 June 2011		Date of mailing of the international search report <b>17 JUN 2011</b>
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer <b>ALANNA HURNE</b> AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6222 3657



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/030009

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DALPIAZ, A. et al, "Development and Characterization of Biodegradable Nanospheres as Delivery Systems of Anti-ischemic Adenosine Derivatives", Biomaterials, 2005, Vol. 26(11), pages 1299-1306 & Chemical Abstracts Accession No. 2004:827690 & CAS Registry Number 365533-73-9 See abstract, Figure 1 on page 1300, introduction on page 1299 and discussion on page 1304.	29-36, 73-77 & 80
X	DALPIAZ, A., et al, "Characterisation of Potential Adenosine A <sub>1</sub> Receptor Prodrugs of Adenosine Derivatives with Antiischemic Properties", Acta Technologiae et Legis Medicamenti, 2002, Vol. 13(1), pages 49-57 & Chemical Abstracts Accession No. 2002:660483 & CAS Registry Numbers 365533-72-8, 365533-73-9 & 365533-74-0 See abstract, page 50 & compounds 1a, 1b & 1c in Figure 1 on page 52.	29-36, 73-77 & 80
X	DALPIAZ, A. et al, "Synthesis and Study of 5'-Ester Prodrugs of N <sup>6</sup> -Cyclopentyladenosine, a Selective A <sub>1</sub> Receptor Agonist", Pharmaceutical Research, 2001, Vol. 18(4), pages 531-536 & Chemical Abstracts Accession No. 2001:494425 & CAS Registry Numbers 365533-72-8, 365533-73-9 & 365533-74-0 See abstract, page 531 & compounds 4a, 4b & 4c in Figure 1 on page 533.	29-36, 73-77 & 80
X	MAILLARD, M. C. et al, "Adenosine Receptor Prodrugs: Synthesis and Biological Activity of Derivatives of Potent, A <sub>1</sub> -Selective Agonists", Journal of Pharmaceutical Sciences, 1994, Vol. 83(1), pages 46-53 & Chemical Abstracts Accession No. 1994:153455 & CAS Registry Number 151563-23-4 See abstract, page 46, compound 22 in scheme 3 on page 47 & Table 1 on page 48.	29-34, 36 & 73-77

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2011/030009**

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
WO 2007064795 A2		AU 2006320578	CA 2627319	CN 101321460	
		EA 200801467	EP 1962597	KR 20080072721	
		NO 20082872	US 2007191301	US 7732424	
		ZA 200804688			
WO 2010127210 A1		US 2010279970			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.					
END OF ANNEX					

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 キム、ノーマン エヌ.

アメリカ合衆国 01886 マサチューセッツ州 ウェストフォード ハニーサックル ロード  
2

(72)発明者 マクビカー、ウィリアム ケイ.

アメリカ合衆国 01776 マサチューセッツ州 サドベリー パワーズ ロード 31

(72)発明者 マコーレー、トーマス ジー.

アメリカ合衆国 02141 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ゴア ストリート 85

(72)発明者 ジャグタップ、プラカシュ

アメリカ合衆国 01845 マサチューセッツ州 エヌ. アンドーバー シャープナーズ ポン  
ド ロード 486

F ターム(参考) 4C057 BB02 DD03 LL30 LL31 LL35

4C084 AA19 MA02 MA17 MA58 NA14 ZA33

4C086 AA01 AA02 AA03 EA18 GA16 MA01 MA02 MA04 MA17 MA58

NA14 ZA33