

【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】平成18年4月6日(2006.4.6)

【公表番号】特表2005-535564(P2005-535564A)

【公表日】平成17年11月24日(2005.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2005-046

【出願番号】特願2003-570813(P2003-570813)

【国際特許分類】

**C 0 7 H 19/10 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/7125 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/06 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 H 19/10 C S P

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 27/00

A 6 1 P 27/06

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月14日(2006.2.14)

【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】

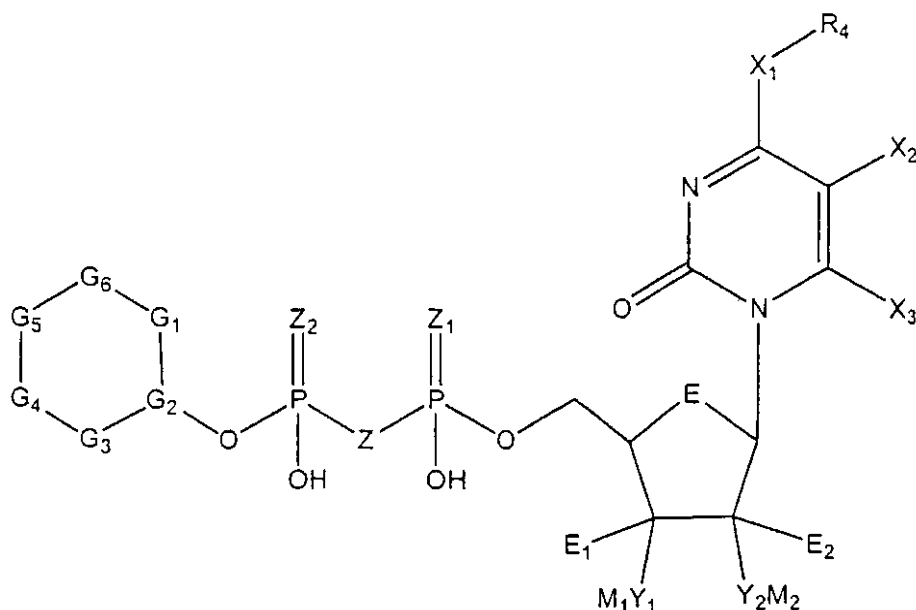
【特許請求の範囲】

【請求項1】

眼内圧の低減用医薬組成物であって、以下の有効量の式Iの化合物、そのジアステレオマー、エナンチオマー、互変異性体またはその製薬上許容可能な塩を含むもの：

## 【化1】

式1



(式中、 $X_1 = O, NR, S, CF_2, CF_3$ または $CN$ であるが、但し、 $X_1 = CF_3$ または $CN$ である場合には、 $R_4$ は存在せず；あるいは

$X_1$ は、ピリミジン環から $R_4$ への結合を表し；

$X_2 = H, F, Cl, Br, I, CN, OR_3, SR_3, NR_5R_6, CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニル、 $C(O)R_2, C(O)OR_3, C(O)N(R_2)_2$ または5～7員の複素環であり；

$X_3 = H, CN, OR_7, SR_7, NR_5R_8, CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)R_2, C(O)OR_1, C(O)NR_1R_2$ 、アリアルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニルまたは5～7員の複素環であり；

$R = H, OR_1$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアル、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

$R_1$ は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

$R_2$ は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルまたは5～7員の複素環式環であり；

$R$ および $R_4$ は一緒になって、5～7員の複素環式環を形成し得るし；

$R_3$ は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

$R_4$ は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアル、5～7員の複素環式環、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

$R_5$ は、各々独立して、 $H, OR_1$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアル、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

$R_6$ は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアル、 $C(O)R_2$ または $C(O)OR_3$ であり；

$R_7$ は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキルまたはアリアル、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

$R_8$ は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアル、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

この場合、ジェミナル  $R_1$  および  $R_2$ 、ジェミナル  $R_5$  および  $R_6$  ならびにジェミナル  $R_5$  および  $R_8$  が任意に一緒になって 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し；

$R_1$  および  $R_8$  が隣接して配置される場合、それらは任意に 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し；

$R_2$  が  $R$  上に存在する場合、 $R_2$  は任意に  $R_4$  と、または  $R_4$  上の  $R_2$  部分と環を形成し；ジェミナル  $R_2$  基は任意に一緒になって 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し；あるいはジェミナル  $C(O)R_2$  基が存在する場合、各  $C(O)R_2$  の  $R_2$  部分は一緒になって 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し（全ての環形成過酸化物が排除される）；

$E = O$  または  $CH_2$  であり；

$E_1$  および  $E_2$  は独立して  $H$  または  $F$  であり；あるいは

$E_1$  および  $E_2$  は、一緒になって、炭素 - 炭素結合を形成し；

$Y_1 = O$  または  $F$  であるが、但し  $Y_1 = F$  である場合には、 $M_1$  は存在せず；あるいは  $Y_1$  は  $M_1$  との環付着の点からの結合を表し；

$Y_2 = O$  または  $F$  であるが、但し  $Y_2 = F$  である場合には、 $M_2$  は存在せず；あるいは  $Y_2$  は  $M_2$  との環付着の点からの結合を表し；

$M_1$  および  $M_2$  は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_3$  または  $C(O)NR_1R_2$  であり；

$R_1$  および  $R_2$  が  $M_1$  および  $M_2$  により示される基上にある場合、ジェミナル  $R_1$  および  $R_2$  基は任意に一緒になって 5 ~ 7 員の複素環式環を形成し；

$Y_1 = Y_2 = O$  である場合、 $M_1$  および  $M_2$  は任意にそれぞれ  $Y_1$  および  $Y_2$  の酸素原子からアセタル -、ケタル - またはオルトエステル基  $E_3$  の炭素原子への結合であり；

この場合  $E_3$  は  $Q(A_1)(A_2)$  であって；

ここで、 $Q$  は炭素原子であり；

$A_1 = H$ 、 $CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキルまたはアリールであり；

$A_2 = H$ 、 $OA_3$ 、 $CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは 5 ~ 7 員の複素環であり；

$A_3 =$  アルキル、シクロアルキル、アリールアルキルまたはアリールであり；あるいは  $A_1$  および  $A_2$  は、一緒になって 5 または 6 員の炭素環式環を形成し、不飽和を伴うこともあり、置換を伴うこともあり；あるいは

$M_1Q(A_1)(A_2)M_2$  は一緒になって、環式炭酸塩が形成されるよう、 $Y_1$  および  $Y_2$  に結合されるカルボニルを形成し；

$Z = O$ 、 $NZ_3$ 、 $CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CCl_2$  または  $CHCl$  であり；

$Z_1$  および  $Z_2$  は、独立して  $O$  または  $S$  であり；

$Z_3 = H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは 5 ~ 7 員の複素環式環であり；

$G_1 = O$ 、 $S$ 、 $CH_2$  または  $CH(OJ_1)$  であり；

$G_2 = CH$ 、 $C(CH_2OJ_3)$ 、 $CCH_3$ 、 $CCF_3$  または  $C(CO_2J_4)$  であり；

$G_3 = CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CH(OJ_1)$  または  $CH(NJ_1J_2)$  であり；

$G_4 = CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CH(OJ_5)$  または  $CH(NJ_1J_2)$  であり；

$G_5 = CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CH(OJ_1)$  または  $CH(NJ_1J_2)$  であり；

$G_6 = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CF_2$ 、 $CH(CHF_2)$ 、 $CH(CF_3)$ 、 $CH(OJ_1)$ 、 $CH(CH_2OJ_1)$ 、 $CH(CH_2(NJ_1J_7))$  または  $C(CO_2J_2)$  であるが、但し  $G_1 = O$  または  $S$  である場合には、 $G_6$  は  $CH(OH)$  と等しくはなく；さらに  $G_1 - G_6$  環原子に結合される水素原子の数は最大 8 に限定され；

$J_1$  は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは 5 ~ 7 員の複素環式環であり；

$J_2$  は、各々独立して、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは 5 ~ 7 員の複素環式環であり；

$J_3 =$  アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは  $C(O)J_2$  であ

り；

$J_4$  = アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは5~7員の複素環式環であり；

$J_5$  = H、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、 $C(O)J_2$ 、 $CH(CH_3)(CO_2J_2)$  または  $CH(CH_3)(C(O)NJ_2J_6)$  であり；

$J_6$  = H、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、5~7員の複素環式環、異種原子を伴うこともある炭素数2~12のアミノ酸ラジカルまたは2~10アミノ酸単位を含むペプチドラジカルであり；

$J_7$  = H、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、 $C(O)J_2$ 、または5~7員の複素環式環であるか、あるいはジェミナル $J_1$ および $J_2$ 、ジェミナル $J_2$ および $J_6$ ならびにジェミナル $J_1$ および $J_7$ が任意に一緒になって5~7員の複素環式環を形成し；あるいは

ジェミナル $J_2$ および $COJ_2$ が、一緒になって、5~7員の複素環式環を形成し、不飽和を伴うこともありおよび/または置換を伴うこともあり；あるいは

$G_1 = CH(OJ_1)$  であり、そして $G_2 = C(CH_2OJ_3)$  であって、 $J_1$ および $J_3$ は任意にそれぞれ $G_1$ および $G_2$ の酸素原子からアセタル-、ケタル-またはオルトエステル基 $G_7$ の炭素原子への結合であり；あるいは

$G_2 = C(CH_2OJ_3)$  であり、そして $G_3 = CH(OJ_1)$  であって、 $J_1$ および $J_3$ は任意にそれぞれ $G_1$ および $G_3$ の酸素原子からアセタル-、ケタル-またはオルトエステル基 $G_8$ の炭素原子への結合であり；あるいは

$G_3 = CH(OJ_1)$  であり、そして $G_4 = CH(OJ_5)$  であって、 $J_1$ および $J_5$ は任意にそれぞれ $G_3$ および $G_4$ の酸素原子からアセタル-、ケタル-またはオルトエステル基 $G_9$ の炭素原子への結合であり；あるいは

$G_4 = CH(OJ_5)$  であり、そして $G_5 = CH(OJ_1)$  であって、 $J_1$ および $J_5$ は任意にそれぞれ $G_4$ および $G_5$ の酸素原子からアセタル-、ケタル-またはオルトエステル基 $G_{10}$ の炭素原子への結合であり；あるいは

$G_5 = CH(OJ_1)$  であり、そして $G_6 = CHCH_2(OJ_1)$  であって、その場合、 $J_1$ は各々任意に、それぞれ $G_5$ および $G_6$ の酸素原子からアセタル-、ケタル-またはオルトエステル基 $G_{11}$ の炭素原子への結合であり；あるいは

$G_1 = CH(OJ_1)$  であり、そして $G_6 = CH(CH_2OJ_1)$  または  $CH(OJ_1)$  であって、その場合、 $J_1$ は各々任意に、それぞれ $G_1$ および $G_6$ の酸素原子からアセタル-、ケタル-またはオルトエステル基 $G_{12}$ の炭素原子への結合であり；

ここで、 $G_7 \sim G_{12} = Q_1(T_1)(T_2)$  であって；

$Q_1$ は炭素原子であり；そして

$T_1 = H, CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキルまたはアリールであり

；

$T_2 = H, OT_3, CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールまたは5~7員の複素環式環であり；

$T_3$  = アルキル、シクロアルキル、アリールアルキルまたはアリールであるか；あるいは

$T_1$ および $T_2$ は、一緒になって、5または6員の炭素環式環を形成し、不飽和を伴うこともあり、そして置換を伴うこともあり；あるいは

$Q_1(T_1)(T_2)$ は、一緒になって、環式炭酸塩が形成されるようカルボニルを形成する)。

【請求項2】

$X_1 = O, NR, S$  であり；あるいは

$X_1$ は、ピリミジン環から $R_4$ への結合を表し；

$X_2 = H, F, Cl, Br, I, CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキニル、 $C(O)OR_3$ 、 $C(O)N(R_2)_2$  または5~7員の複素環であり；

$X_3 = \text{H}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_1$ であり；

$R = \text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルであり；

$Y_1 = \text{O}$ であり；あるいは

$Y_1$ は $M_1$ との環付着の点からの結合を表し；

$Y_2 = \text{O}$ であり；あるいは

$Y_2$ は $M_2$ との環付着の点からの結合を表し；

$A_1 = \text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

$A_2 = \text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルまたは5~7員の複素環であり；

$A_1$ および $A_2$ は、一緒になって5または6員の炭素環式環を形成し、不飽和を伴うこともあり、置換を伴うこともあり；あるいは

$M_1Q(A_1)(A_2)M_2$ は一緒になって、環式炭酸塩が形成されるよう、 $Y_1$ および $Y_2$ に結合されるカルボニルを形成し；

$Z = \text{O}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_2$ または $\text{CCl}_2$ であり；

$G_2 = \text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{OJ}_3)$ または $\text{C}(\text{CO}_2\text{J}_4)$ であり；

$J_3 = \text{アルキル}$ または $\text{C}(\text{O})\text{J}_2$ であり；

$J_4 = \text{アルキル}$ であり；

$J_1 = \text{H}$ 、アルキルまたは $\text{C}(\text{O})\text{J}_2$ 、さらに好ましくは $\text{H}$ またはアルキルであり；

$J_5 = \text{H}$ 、アルキルまたは $\text{C}(\text{O})\text{J}_2$ であり；

$J_7 = \text{H}$ 、アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{J}_2$ または5~7員の複素環式環であり；

$T_1 = \text{H}$ 、アルキルまたはアリアルアルキルであり；

$T_2 = \text{H}$ 、アルキル、アリアルアルキルまたは5~7員の複素環式環であり；

$T_1$ および $T_2$ は、一緒になって、5または6員の炭素環式環を形成し、不飽和を伴うこともあり、そして置換を伴うこともあり；あるいは

$Q_1(T_1)(T_2)$ は、一緒になって、環式炭酸塩が形成されるようカルボニルを形成する、

請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

$X_1 = \text{O}$ 、 $\text{NR}$ 、 $\text{S}$ であり；

$X_2 = \text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{CF}_3$ 、アルキル、アリアルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニルまたは5~7員の複素環であり；

$X_3 = \text{H}$ であり；

$R = \text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルであり；

$R_4$ は、 $\text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルまたは $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ であり；

$R_2$ は $\text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルまたは5~7員の複素環式環であり；

$E_1$ および $E_2$ は $\text{H}$ であり；

$Y_1 = \text{O}$ であり；

$Y_2 = \text{O}$ であり；

$M_1$ および $M_2$ は、各々独立して、 $\text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキル、アリアルまたは $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ であり；

$A_1 = \text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

$A_2 = \text{H}$ 、アルキル、シクロアルキル、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

$Z = \text{O}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_2$ または $\text{CCl}_2$ であり；

$G_1 = \text{O}$ または $\text{S}$ であり；

$G_2 = \text{CH}$ であり；

$G_3 = \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OJ}_1)$ または $\text{CH}(\text{NJ}_1\text{J}_2)$ であり；

$G_4 = \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OJ}_5)$ または $\text{CH}(\text{NJ}_1\text{J}_2)$ であり；

$G_5 = \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OJ}_1)$ または $\text{CH}(\text{NJ}_1\text{J}_2)$ であり；

$G_6 = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(OJ_1)$ 、 $CH(CH_2OJ_1)$ 、 $CH(CH_2(NJ_1J_7))$  または  $C(CO_2J_2)$  であるが、但し  $G_1 = O$  または  $S$  である場合には、 $G_6$  は  $CH(OH)$  と等しくはなく；そして  $G_1 \sim G_6$  環原子に結合される水素原子の数は最大8に限定され；

$J_2 = H$ 、アルキル、アリアルキルまたはアリアルであり；

$J_1 = H$ 、アルキルまたは  $C(O)J_2$ 、さらに好ましくは  $H$  またはアルキルであり；

$J_5 = H$ 、アルキルまたは  $C(O)J_2$  であり；そして

$J_7 = H$ 、アルキルまたは  $C(O)J_2$  である、

請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

$X_1 = O$ 、 $NR$  または  $S$  であり；

$X_2 = H$ 、 $F$ 、 $Cl$  または  $CF_3$  であり；

$X_3 = H$  または  $C(O)OR_1$  であり；

$R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_4$  は各々独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルキルまたは  $C_5 \sim C_{10}$  アリアルであり；

$E = O$  であり；

$E_1$  および  $E_2$  は  $H$  であり；

$Y_1 = Y_2 = O$  であり；

$M_1$  および  $M_2$  は、各々独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  アリアルまたは  $C(O)R_2$  であり；

$Z = O$ 、 $CH_2$  または  $CCl_2$  であり；

$Z_1$  および  $Z_2$  はともに  $O$  であるかまたはともに  $S$  であり；

$G_1 = O$  であり；

$G_2 = CH$  であり；

$G_3 = CH_2$  または  $CH(OJ_1)$  であり；

$G_4 = CH_2$  または  $CH(OJ_5)$  であり；

$G_5 = CH_2$  または  $CH(OJ_1)$  であり；

$G_6 = CH_2$  または  $CH(CH_2OJ_1)$  であり；

$J_1$  および  $J_2$  は、各々独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  アリアルまたは  $C(O)R_2$  である、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

ヘキソース部分が、グルコシル、デオキシグルコシル、ジデオキシグルコシル、ガラクトシル、デオキシガラクトシル、ジデオキシガラクトシル、2-デオキシ-2-アセトアミドグルコシル、2-デオキシ-2-アセトアミドガラクトシル、マンノシル、グルコピラヌロニル、アラビノピラノシルおよびイノシチル基およびノまたはこれらの基のエーテルおよびエステル誘導体からなる群から選択され、そしてフラノース部分がリボシルまたは 2-デオキシリボシルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記式 I の化合物が、ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - ガラクトピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ - 、P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ - 、P' - ガラクトピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、3' - デオキシ - 3' - メトキシ - 、P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、3' - デオキシ - 3' - メトキシ - 、P' - ガラクトピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - ガラクトピラノシル] エステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ - 、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - グルコ

ピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、2'-デオキシ-2'-メトキシ-、P'-[2-（メトキシ）-2-デオキシ-ガラクトピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、3'-デオキシ-3'-メトキシ-、P'-[2-（メトキシ）-2-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、3'-デオキシ-3'-メトキシ-、P'-[2-（メトキシ）-2-デオキシ-ガラクトピラノシル]エステルからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記式Iの化合物が、ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[2-（アセチルアミノ）-2-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[2-（アセチルアミノ）-2-デオキシ-ガラクトピラノシル]-エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[3-（メトキシ）-3-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[3-（メトキシ）-3-デオキシ-ガラクトピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[4-（メトキシ）-4-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[4-（メトキシ）-4-デオキシ-ガラクトピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[6-（メトキシ）-6-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[6-（メトキシ）-6-デオキシ-ガラクトピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）とのグルコピランウロン酸、2-（アセチルアミノ）-2-デオキシ、1-P'-エステル；ならびにウリジン5'-（ニリン酸三水素）とのマンノピランウロン酸、2-（アセチルアミノ）-2-デオキシ、1-P'-エステルからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記式Iの化合物が、ウリジン5'-（ニリン酸三水素）とのグルコピランウロン酸、1-P'-エステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-グルコピラノシルエステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-ガラクトピラノシルエステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-マンノピラノシルエステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-アラビノピラノシルエステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[4-（メトキシ）-4-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[3-（メトキシ）-3-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[2-（メトキシ）-2-デオキシ-グルコピラノシル]エステル；4-（N-アセチル）-シチジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-グルコピラノシルエステル；およびシチジン5'-（ニリン酸三水素）、2'-デオキシ、P'-グルコピラノシルエステルからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記式Iの化合物が、4-（N-アセチル）-シチジン5'-（ニリン酸三水素）、2'-デオキシ、P'-グルコピラノシルエステル；チミジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-グリコピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、2'-デオキシ-、P'-グリコピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、4-チオ-、P'-グルコピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、4-（チオアセチル）-、P'-グリコピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）とのグルコピランウロン酸、（エチルエステル）、1-P'-エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-アラビノピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-マンノピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[2-（アセチルアミノ）-2-デオキシ-アラビノピラノシル]エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、P'-[2-（アセチルアミノ）-2-デオキシ-マンノピラノシル]-エステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、5-メチル-、P'-グルコピラノシルエステル；ウリジン5'-（ニリン酸三水素）、5-エチル-、P'-グルコピラ

ノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - フェニル - ，P' - グルコピ  
ラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - ベンジル - ，P' - グルコ  
ピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - アリル - ，P' - グルコ  
ピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - シクロヘキシル - ，P'  
- グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - フェニルエチニ  
ル - ，P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - メト  
キシ - ，P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - フ  
ルオロ - ，P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)，5 - フ  
クロロ - ，P' - グルコピラノシルエステル；およびウリジン 5' - (ニリン酸三水素)  
，5 - ブロモ - ，P' - グルコピラノシルエステルからなる群から選択される、請求項 1  
に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物を投与する前に前記被験者の眼内圧が測定される、請求項 1 に記載の組成物  
。

【請求項 11】

前記組成物を投与した後に前記被験者の眼内圧が測定される、請求項 1 に記載の組成物  
。

【請求項 12】

高眼圧を治療するために被験者に前記製剤組成物が投与される、請求項 1 に記載の組成  
物。

【請求項 13】

緑内障を治療するために被験者に前記製剤組成物が投与される、請求項 1 に記載の組成  
物。

【請求項 14】

高眼圧を低減するために一般的に用いられるその他の治療薬または補助療法とともに前  
記製剤組成物が前記被験者に投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記製剤組成物が前記被験者に局所的に投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

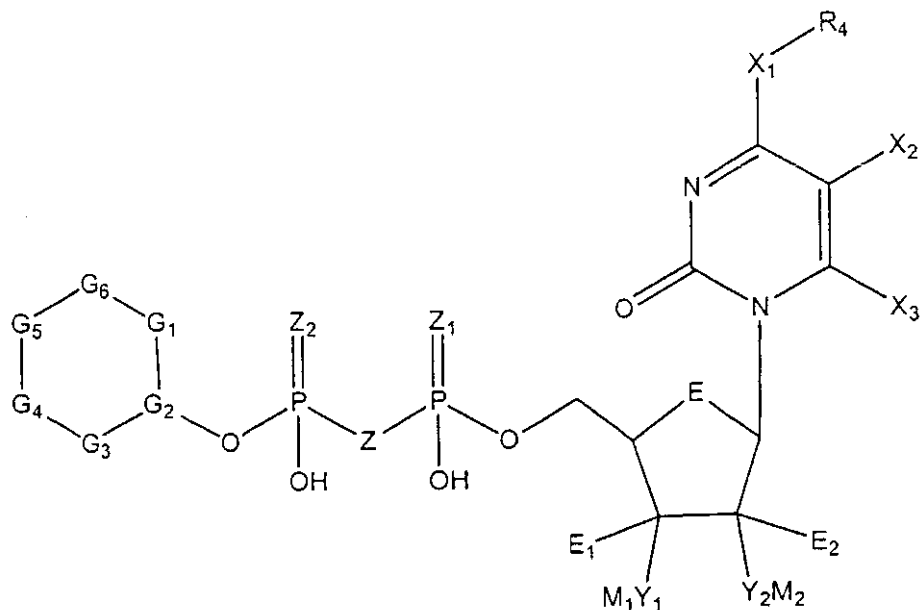
前記製剤組成物が前記被験者への結膜下、強膜下または硝子体内注射により投与される  
、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

式 I A :

【化 2】

式 I A



(式中、R<sub>4</sub> = アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、5 ~ 7 員の複素環式環、C(O)R<sub>2</sub>、C(O)OR<sub>3</sub>またはC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>であり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、R、R<sub>1</sub> ~ R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> ~ R<sub>8</sub>、E、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、M<sub>1</sub> ~ M<sub>2</sub>、A<sub>1</sub> ~ A<sub>3</sub>、Z、Z<sub>1</sub> ~ Z<sub>3</sub>、J<sub>1</sub> ~ J<sub>7</sub>、G<sub>1</sub> ~ G<sub>12</sub>、T<sub>1</sub> ~ T<sub>3</sub>は、式 I で記載されたものと同一であるが；

但し、G<sub>1</sub> ~ G<sub>6</sub>環原子により形成される環は、リン酸塩部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合される)

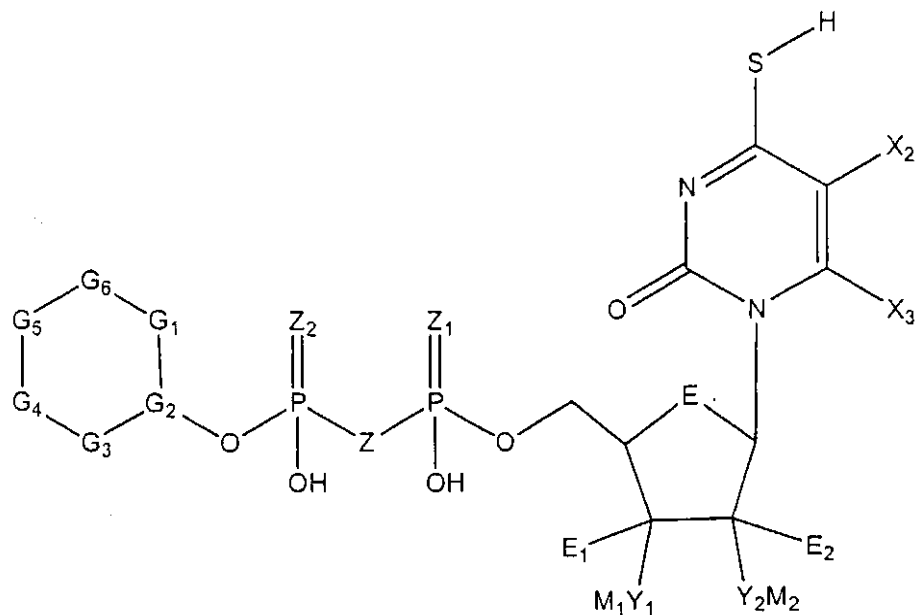
の化合物。

【請求項 18】

式 I B :

【化3】

式IB



(式中、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $M_1 \sim M_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $J_1 \sim J_7$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ 、 $T_1 \sim T_3$ は、式Iで記載されたものと同じであるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸塩部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合され；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_5 = CH(OJ_1)$ 、 $G_4 = CH(OJ_5)$ および $G_6 = CH(CH_2OJ_1)$ である場合には、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ のうちの少なくとも1つ、 $J_1$ 基のうちの1つ、または $J_5$ がHではない)

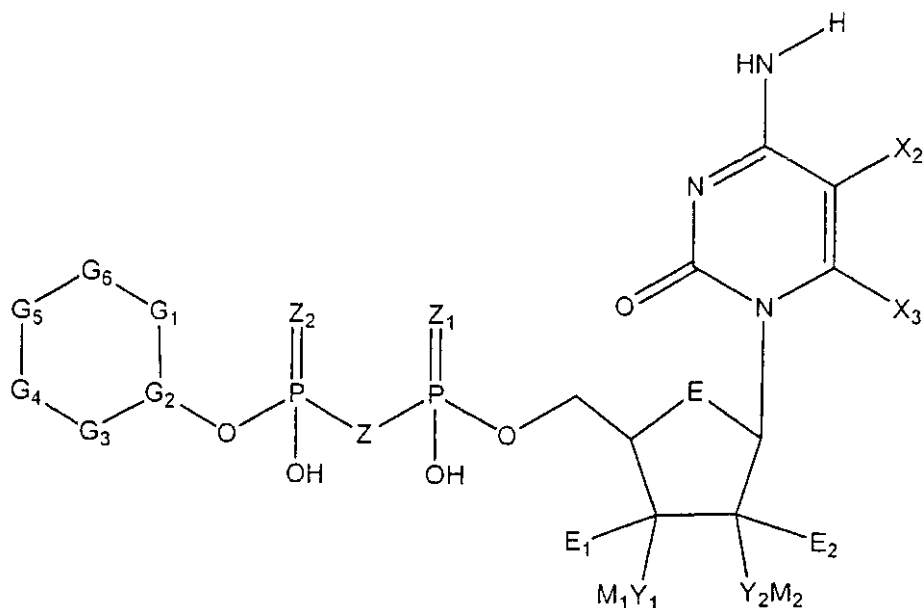
の化合物。

【請求項19】

式IC：

## 【化4】

## 式I C



(式中、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $M_1 \sim M_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $J_1 \sim J_7$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ 、 $T_1 \sim T_3$ は、式Iで記載されたものと同一であるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸塩部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基（例えばヒドロキシ -、アルコキシ - またはアシルオキシ -）を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合されるが；

但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = O$ 、 $G_1 = O$ または $CH(OH)$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_5 = CH(OJ_1)$ 、 $G_4 = CH(OJ_5)$ および $G_6 = CH(CH_3)$ 、 $CH(CF_2H)$ 、 $CH(CH_2NH_2)$ または $CH(CH_2OJ_1)$ である場合には、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ のうちの少なくとも1つ、 $J_1$ 基のうちの1つ、または $J_5$ がHではなく；

さらに但し、 $X_2 = H$ または $CH_2OH$ 、 $E = Y_1 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $Y_2 =$ 環からの $M_2$ との結合、 $E_1 = E_2 = M_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_5 = CH(OJ_1)$ 、 $G_4 = CH(OJ_5)$ および $G_6 = CH(CH_2OJ_1)$ である場合には、 $X_3$ 、 $M_1$ のうちの少なくとも1つ、 $J_1$ 基のうちの1つ、または $J_5$ がHではなく；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_5 = CH(OJ_1)$ 、 $G_4 = CH_2$ および $G_6 = CH(CH_3)$ または $CH(CH_2OH)$ である場合には、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ のうちの少なくとも1つ、 $J_1$ 基のうちの1つがHではなく；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = CH_2$ または $CH(NH_2)$ 、 $G_4 = CH(OJ_5)$ 、 $G_5 = CH(OJ_1)$ および $G_6 = CH(CH_3)$ または $CH(CH_2OH)$ である場合には、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $J_1$ または $J_5$ のうちの少なくとも1つがHではなく；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = CH(NH_2)$ 、 $G_4 = CH(OJ_5)$ 、 $G_5 = CH(OJ_1)$ および $G_6 = CH(CH_2(NH_2))$ である場合には、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $J_1$ または $J_5$ のうちの少なくとも1つがHではなく；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3$

= CH(OH)、 $G_4 = CH_2$ 、 $G_5 = CH(OJ_1)$  および  $G_6 = CH(CH_3)$  である場合には、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $M_1$ 、 $M_2$  のうちの少なくとも1つ、 $J_1$  基のうちの1つが H ではなく；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = X_2 = X_3 = M_1 = M_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = CH(OH)$ 、 $G_4 = CH(OH)$ 、 $G_5 = CH(OH)$  である場合には、 $G_6$  は  $CH(CH_3)$  または  $CH(CHF_2)$  ではなく；

さらに但し、 $E = Y_1 = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $E_1 = E_2 = H$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = CH(OH)$ 、 $G_5 = CH(OH)$  および  $G_6 = CH(CH_2OH)$  である場合には、 $G_4$  は CHF ではない)

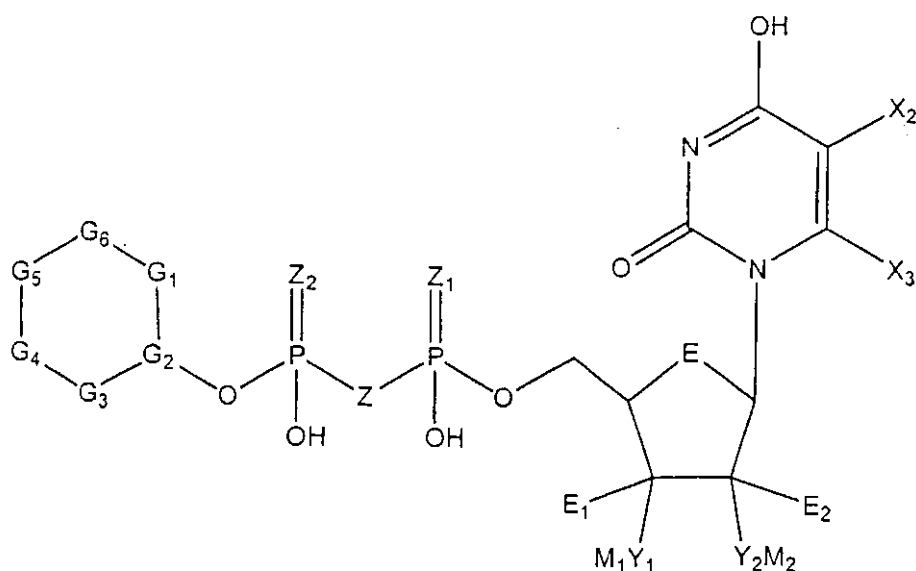
の化合物。

【請求項 20】

式 I D :

【化 5】

式 I D



(式中、 $X_3 = CN$ 、 $OR_7$ 、 $SR_7$ 、 $NR_5R_8$ 、 $CF_3$ 、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)NR_1R_2$ 、アリアルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニルまたは 5 ~ 7 員の複素環であり；

$X_2$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $M_1 \sim M_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $J_1 \sim J_7$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ 、 $Z$  および  $Z_1 \sim Z_3$  は、式 I で記載されたものと同じであるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$  環原子により形成される環は、リン酸塩部分のほかに、それに結合される最小で 2 つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合される)

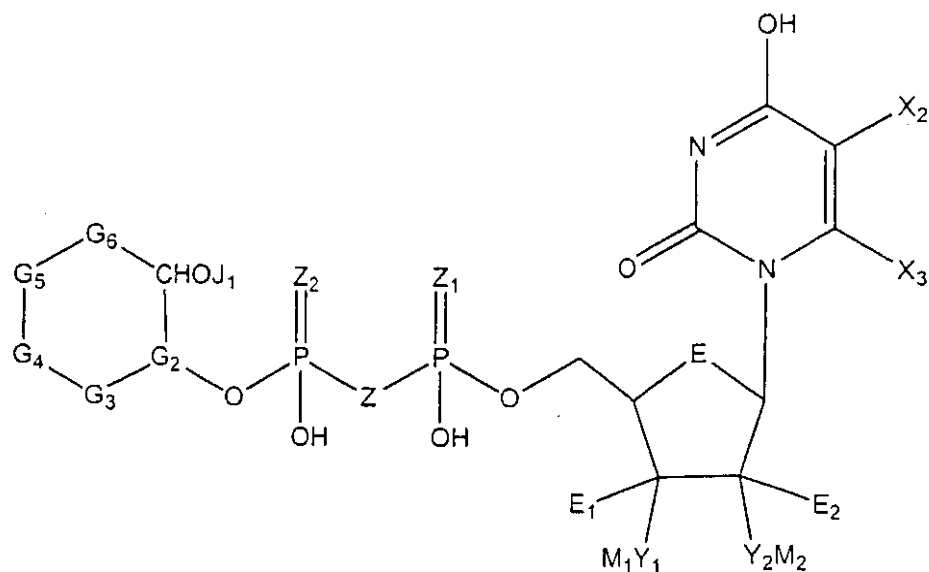
の化合物。

【請求項 21】

式 I E :

【化6】

式IE



(式中、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $M_1 \sim M_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ 、 $T_1 \sim T_3$ および $J_1 \sim J_7$ は、式Iで記載されたものと同じであるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸塩部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基（例えばヒドロキシ-、アルコキシ-またはアシルオキシ-）を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合される）

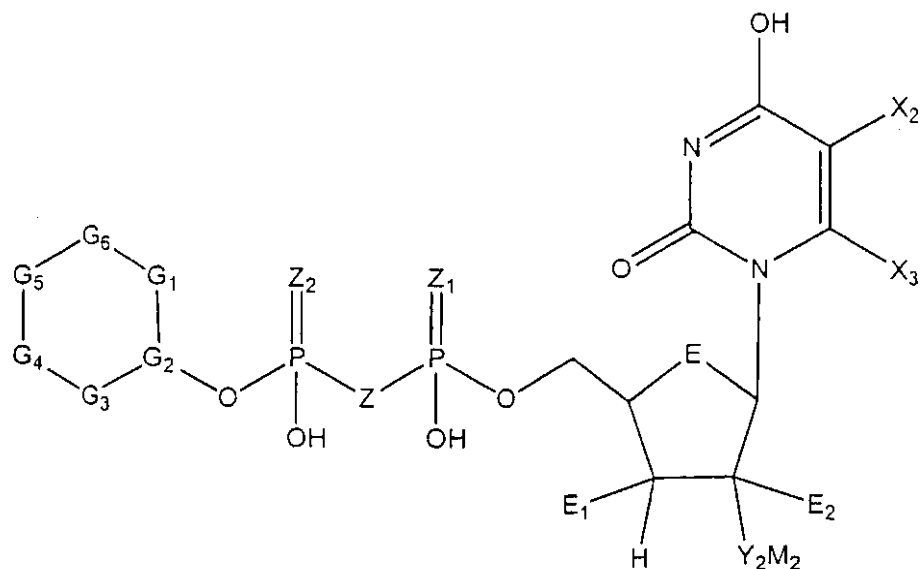
の化合物。

【請求項22】

式IF：

【化 7】

式 I F



(式中、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $Y_2$ 、 $M_2$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ 、 $T_1 \sim T_3$ および $J_1 \sim J_7$ は、式 I で記載されたものと同じであるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸塩部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合され；

さらに但し、 $X_2 = CH_3$ 、 $X_3 = E_1 = E_2 = M_2 = H$ 、 $E = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $G_2 = CH$ および $G_3 = G_4 = G_5 = CH(OH)$ である場合には、 $G_6$ は $CH(CH_3)$ または $CH(CH_2OH)$ ではない)

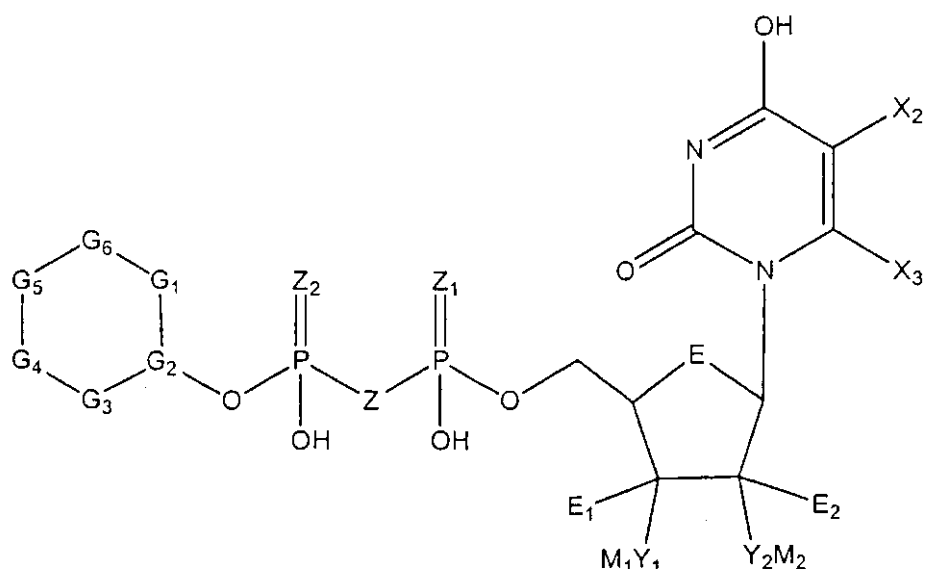
の化合物。

【請求項 23】

式 I G :

【化 8】

式 I G



(式中、 $X_2$ は、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたは $C_2 \sim C_8$ 分枝鎖アルキルであり、そして $X_2$ 中のアルキル基はいずれも鎖上のアミンまたはアミド基で置換されないし、あるいは底に窒素原子を含有せず；

$X_3$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $M_1 \sim M_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ 、 $T_1 \sim T_3$ および $J_1 \sim J_7$ は、式 I で記載されたものと同ーであるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合される)

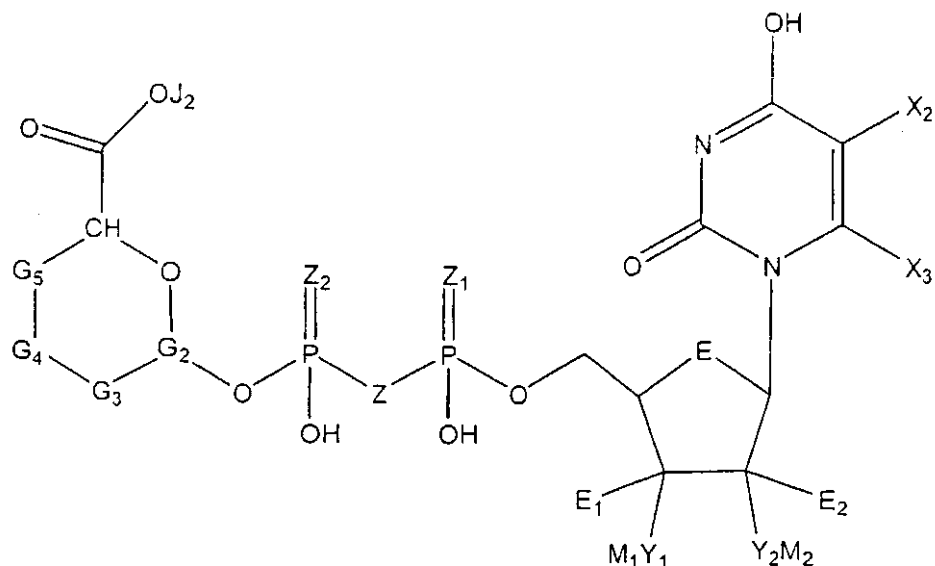
の化合物。

【請求項 2 4】

式 I H :

【化 9】

式 I H



(式中、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $M_1 \sim M_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $G_2 \sim G_5$ および $G_8 \sim G_{10}$ 、 $T_1 \sim T_3$ ならびに $J_1 \sim J_7$ は、式 I で記載されたものと同一であるが；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合され；

さらに但し、 $X_2 = X_3 = E_1 = E_2 = M_1 = M_2 = H$ 、 $Z = O$ または $CH_2$ 、 $E = Y_1 = Y_2 = Z_1 = Z_2 = O$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_4 = G_5 = CH(OH)$ である場合には、式 I H のヘキソース環上の $OJ_2$ を含有する単位は $CO_2H$ または $CO_2Me$ であり得ない)

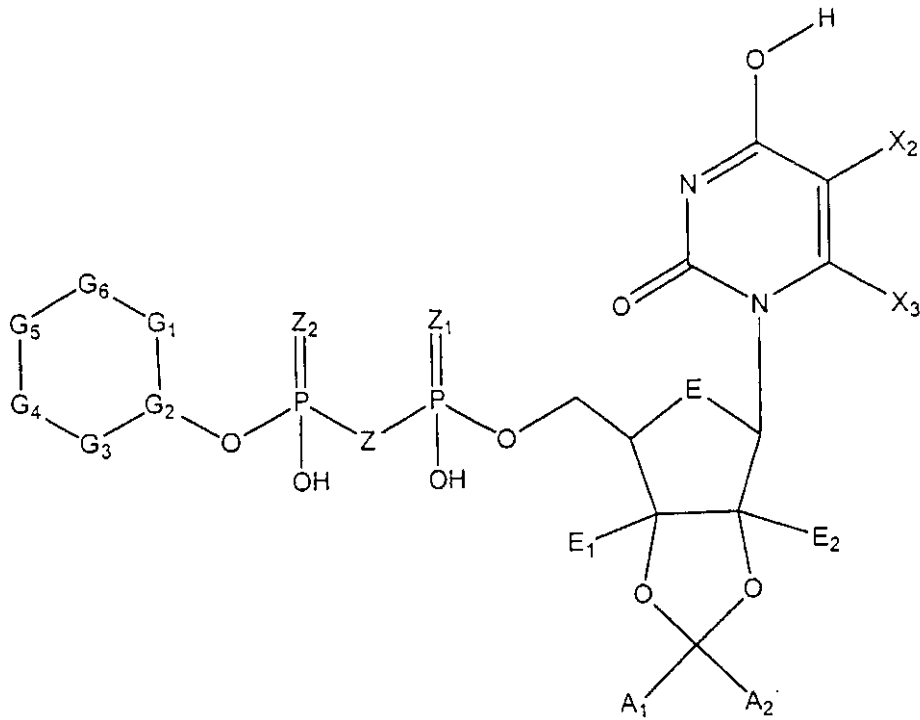
の化合物。

【請求項 25】

式 I J :

【化 1 0】

式 I J



(式中、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 $E$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $A_1 \sim A_3$ 、 $Z$ 、 $Z_1 \sim Z_3$ 、 $G_1 \sim G_{12}$ および $J_1 \sim J_7$ は、式 I で記載されたものと同ーであるが；

但し、 $X_2 = X_3 = E_1 = E_2 = H$ 、 $E = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = CH(OH)$ 、 $CH(OAc)$ または $CH(NHAc)$ 、 $G_4 = CH(OH)$ または $CH(OAc)$ 、 $G_5 = CH(OH)$ または $CH(OAc)$ 、 $G_6 = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CH_2OH)$ または $CH(CH_2OAc)$ および $A_1 = A_2 = CH_3$ である場合には、 $Z$ は $CH$ 、ハロメチレン、ジハロメチレン、 $NR$ または $CF_2$ ではなく；

但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基（例えばヒドロキシ -、アルコキシ - またはアシルオキシ -）を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合され；

さらに但し、核塩基がウラシルであり、ピラノース部分の立体化学がガラクトースのものであり、そして $A_1$ および $A_2$ が一緒になって不飽和6員環を形成する場合には、 $G_6$ は $CH(CH_2OH)$ ではない）

の化合物。

【請求項 2 6】

ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ -、P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ -、P' - ガラクトピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、3' - デオキシ - 3' - メトキシ -、P' - グルコピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、3' - デオキシ - 3' - メトキシ -、P' - ガラクトピラノシルエステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ -、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル；ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ - 2' - メトキシ -、P' - [2 -

(メトキシ) - 2 - デオキシ - ガラクトピラノシル] エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、3' - デオキシ - 3' - メトキシ -、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、3' - デオキシ - 3' - メトキシ -、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - ガラクトピラノシル] エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [6 - (メトキシ) - 6 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル; シチジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [4 - (メトキシ) - 4 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル; シチジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [3 - (メトキシ) - 3 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル; シチジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - [2 - (メトキシ) - 2 - デオキシ - グルコピラノシル] エステル; 4 - (N - アセチル) - シチジン 5' - (ニリン酸三水素)、P' - グルコピラノシル エステル; 4 - (N - アセチル) - シチジン 5' - (ニリン酸三水素)、2' - デオキシ、P' - グルコピラノシル エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、4 - (チオアセチル) -、P' - グリコピラノシル エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素) との グルコピラン ウロン酸、(エチル エステル)、1 - P' - エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、5 - エチル -、P' - グルコピラノシル エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、5 - フェニル -、P' - グルコピラノシル エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、5 - ベンジル -、P' - グルコピラノシル エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、5 - アリル -、P' - グルコピラノシル エステル; ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、5 - シクロヘキシル -、P' - グルコピラノシル エステル; および ウリジン 5' - (ニリン酸三水素)、5 - フェニルエチニル -、P' - グルコピラノシル エステル からなる 群 から 選択 される 化合物。