

(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2005-535564

(P2005-535564A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07H 19/10	C07H 19/10 CSP	4C057
A61K 31/7125	A61K 31/7125	4C086
A61P 27/00	A61P 27/00	
A61P 27/06	A61P 27/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2003-570813 (P2003-570813)	(71) 出願人	500297524 インスパイアー ファーマシューティカルズ, インコーポレイティド アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27703, ダーハム, エンペラー プールバード 4222, スイート 470
(86) (22) 出願日	平成15年2月27日 (2003. 2. 27)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月7日 (2004. 10. 7)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/006685	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開番号	W02003/072066	(74) 代理人	100108903 弁理士 中村 和広
(87) 国際公開日	平成15年9月4日 (2003. 9. 4)		
(31) 優先権主張番号	10/087, 551		
(32) 優先日	平成14年2月27日 (2002. 2. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緑内障または高眼圧症の治療のための組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、眼内圧の低減方法に向けられる。本方法は、一般式 I により定義される有効量のヌクレオシド 5'-ピロリン酸ピラノシドまたは類似体を含む製剤組成物を被験者に投与することを包含する。本発明の方法は、一次および二次緑内障を含めた緑内障において見出される高眼圧の治療または予防に有用である。本発明は、眼内圧を低減するために単独で用いられ得る。本発明は、眼内圧を低減するという治療作用を強化するために、緑内障を治療するために一般的に用いられる別の治療薬または補助療法と一緒に用いられ得る。本発明は、ヌクレオシド 5'-ピロリン酸ピラノシドまたは類似体を含む新規の組成物も提供する。

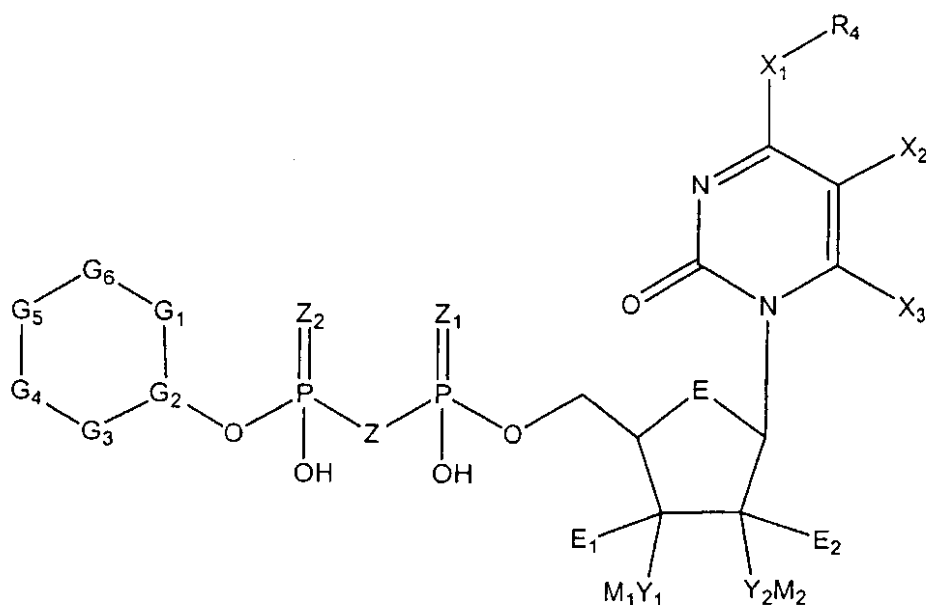
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼内圧の低減方法であって、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製剤組成物を被験者に投与することを包含する方法：

【化 1】

式 I



10

20

(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

30

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、 $C(O)R_2, C(O)OR_3, C(O)N(R_2)_2$ 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 は、各々独立して、 H 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキルまたはアリー

40

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；

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、アリールアルキルまたはアリー

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、アリールアルキル、アリー

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、アリールアルキル、ア

50

R_6 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、 $C(O)R_2$ 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、アリールアルキルまたはアリール、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_3$ 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；

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；

10

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；

20

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；

30

$A_2 = H$ 、 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；

40

$Z_3 = H$ 、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 $G_1 -$

50

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； 10

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 20

$G_1 = CH(OJ_1)$ 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 30

$G_5 = CH(OJ_1)$ 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 40

$T_1 = H, CF_3$ 、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、 $C(O)OR_3$ 、 $C(O)N(R_2)_2$ または 5 ~ 7 員の複素環であり；
 $X_3 = H、CN、C(O)OR_1$ であり；
 $R = H$ 、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；
 $Y_1 = O$ 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； 10
 $Y_2 = O$ 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；
 $A_1 = H$ 、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；
 $A_2 = H$ 、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；
 $Z = O、CH_2、CF_2$ または CCl_2 であり； 20
 $G_2 = CH、C(CH_2OJ_3)$ または $C(CO_2J_4)$ であり；
 $J_3 =$ アルキルまたは $C(O)J_2$ であり；
 $J_4 =$ アルキルであり；
 $J_1 = H$ 、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；
 $J_7 = H$ 、アルキル、 $C(O)J_2$ または 5 ~ 7 員の複素環式環であり；
 $T_1 = H$ 、アルキルまたはアリアルアルキルであり；
 $T_2 = H$ 、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 30
 $Q_1(T_1)(T_2)$ 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 に記載の方法。

【請求項3】

$X_1 = O、NR、S$ であり；
 $X_2 = H、F、Cl、Br、I、CF_3$ 、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；
 $X_3 = H$ であり；
 $R = H$ 、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、 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 $C(O)R_2$ であり； 40
 R_2 は 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 H であり；
 $Y_1 = O$ であり；
 $Y_2 = O$ であり；
 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、アリアルアルキル、アリアルまたは $C(O)R_2$ であり；
 $A_1 = H$ 、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；
 $A_2 = H$ 、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； 50

$Z = O$ 、 CH_2 、 CF_2 または CCl_2 であり；

$G_1 = O$ または S であり；

$G_2 = CH$ であり；

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

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

$G_5 = CH_2$ 、 $CH(OJ_1)$ または $CH(NJ_1J_2)$ 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、アリールアルキルまたはアリールであり；

$J_1 = H$ 、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 に記載の方法。

10

【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 $C_5 \sim C_{10}$ アリールであり；

20

$E = O$ 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、 $C_5 \sim C_{10}$ アリールまたは $C(O)R_2$ 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；

30

$G_3 = CH_2$ 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、 $C_5 \sim C_{10}$ アリールまたは $C(O)R_2$ である、

請求項 1 に記載の方法。

【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/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 に記載の方法。

40

【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

50

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 に記載の方法。

10

【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 に記載の方法。

20

【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 に記載の方法。

30

40

【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)

50

)、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 - 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 - プロモ - , 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 に記載の方法。

10

【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を測定する過程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【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を測定する過程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記被験者への前記製剤組成物の投与が高眼圧を治療するためである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記被験者への前記製剤組成物の投与が緑内障を治療するためである、請求項 1 に記載の方法。

【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 に記載の方法。

30

【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 に記載の方法。

【請求項 16】

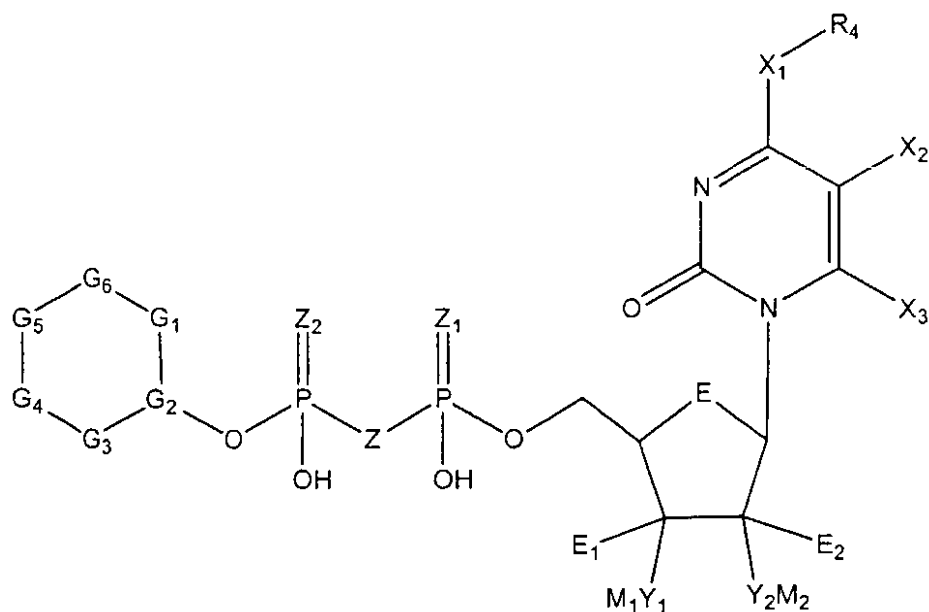
前記製剤組成物が前記被験者への結膜下、強膜下または硝子体内注射により投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

式 I A :

【化 2】

式 I A



10

20

(式中、R₄ = 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)R₂、C(O)OR₃またはC(O)NR₁R₂であり；

X₁、X₂、X₃、R、R₁ ~ R₃、R₅ ~ R₈、E、E₁、E₂、Y₁、Y₂、M₁ ~ M₂、A₁ ~ A₃、Z、Z₁ ~ Z₃、J₁ ~ J₇、G₁ ~ G₁₂、T₁ ~ T₃は、式 I で記載されたものと同一であるが；

但し、G₁ ~ G₆ 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)

30

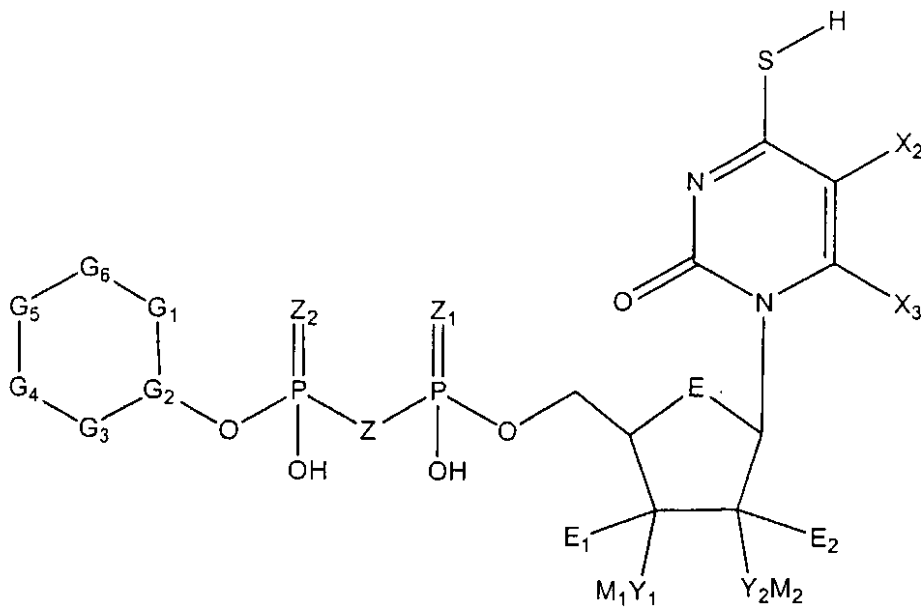
の化合物。

【請求項 18】

式 I B :

【化 3】

式 I B



10

20

(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

30

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)

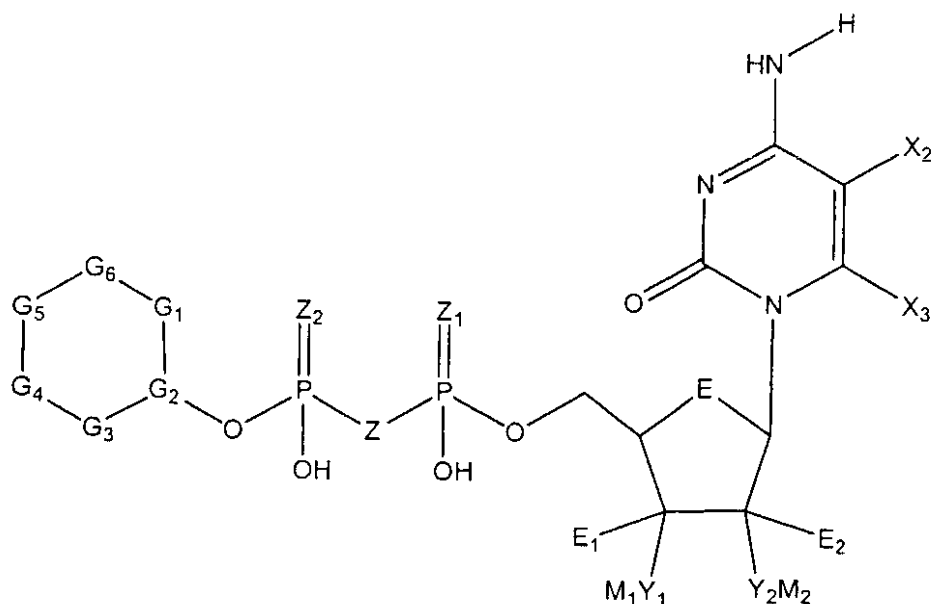
の化合物。

【請求項 19】

式 I C：

【化4】

式IC



10

20

(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；

30

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；

40

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

50

= 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。

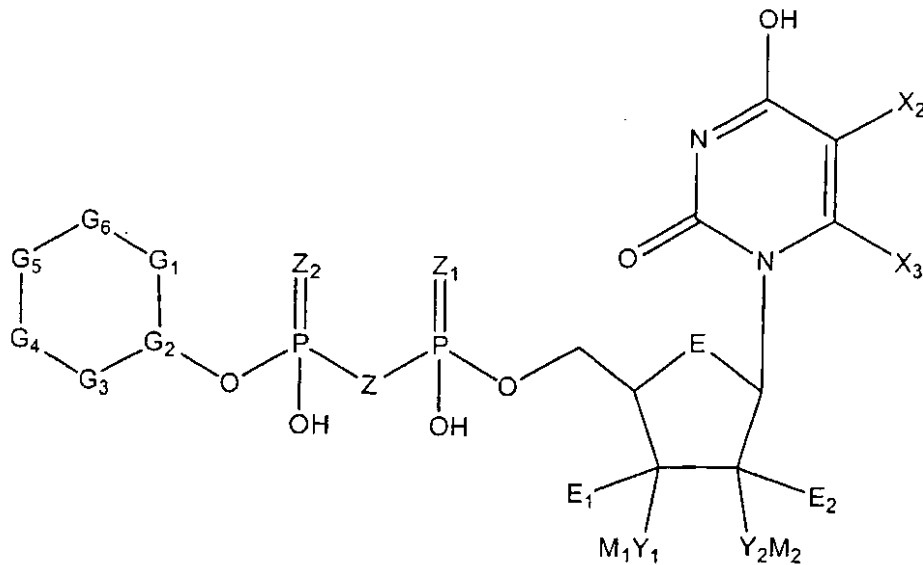
【請求項 20】

式 I D :

【化 5】

10

式 I D



20

30

(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。

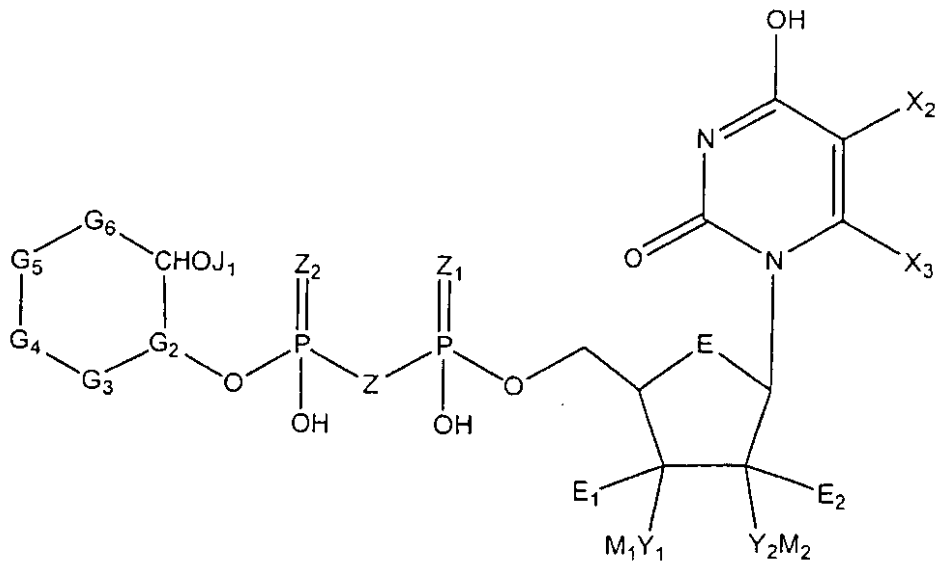
【請求項 21】

式 I E :

40

【化 6】

式 I E



10

20

(式中、X₂、X₃、R₁~R₃、R₅~R₈、E、E₁、E₂、Y₁、Y₂、M₁~M₂、A₁~A₃、Z、Z₁~Z₃、G₁~G₁₂、T₁~T₃およびJ₁~J₇は、式 I で記載されたものと同一であるが；

但し、G₁~G₆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。

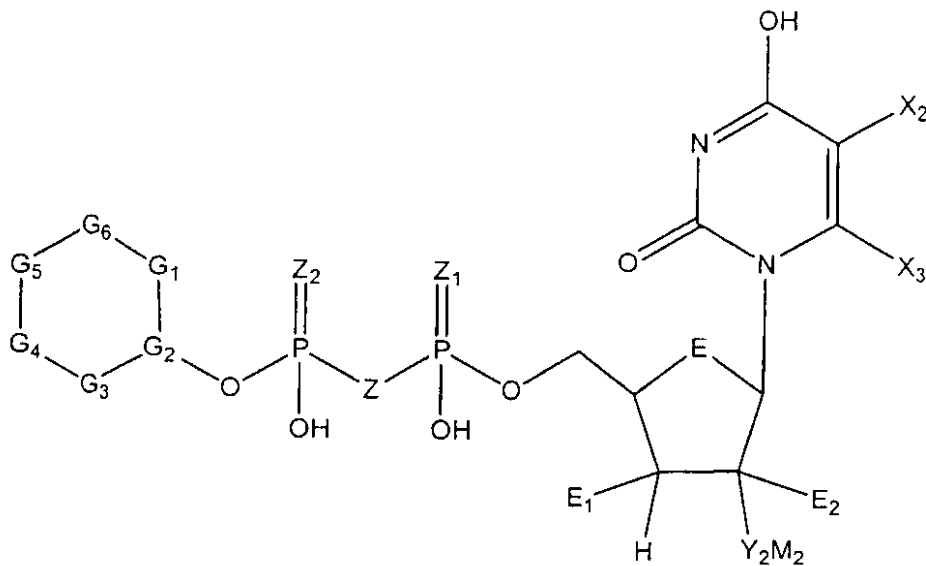
【請求項 2 2】

式 I F：

30

【化 7】

式 I F



10

20

30

(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)

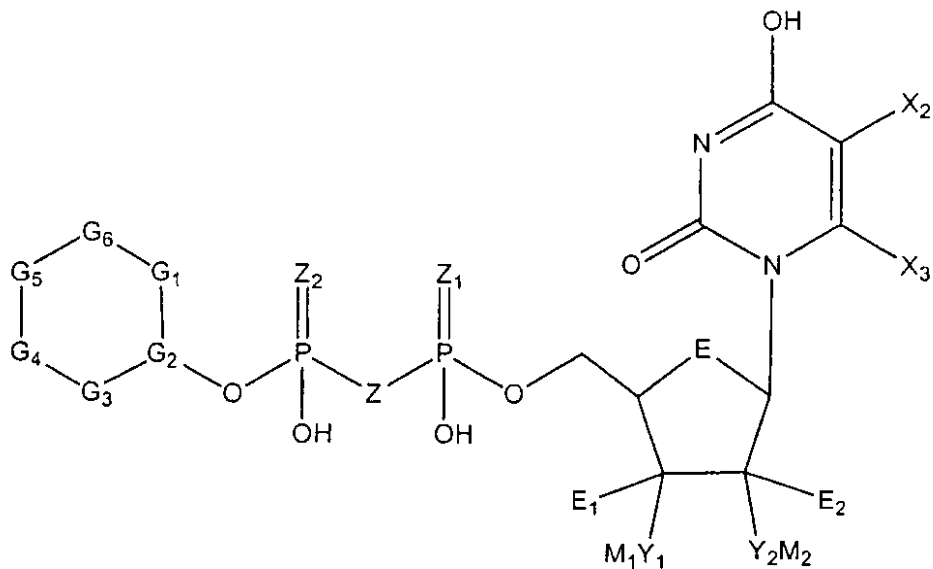
の化合物。

【請求項 23】

式 I G :

【化 8】

式 I G



10

20

(式中、 X_2 は、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニル、 $C_2 \sim C_8$ 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。

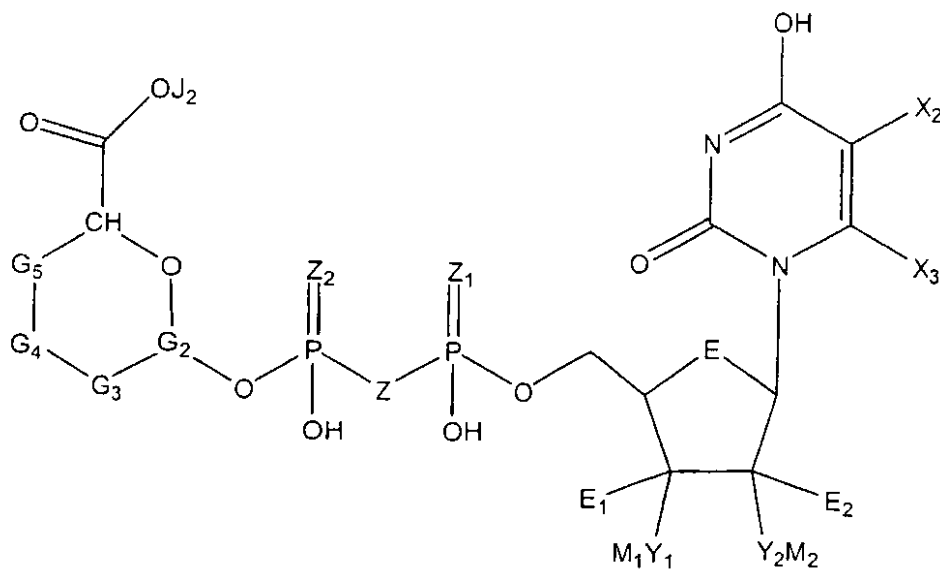
【請求項 24】

式 I H :

30

【化 9】

式 I H



10

20

30

(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；

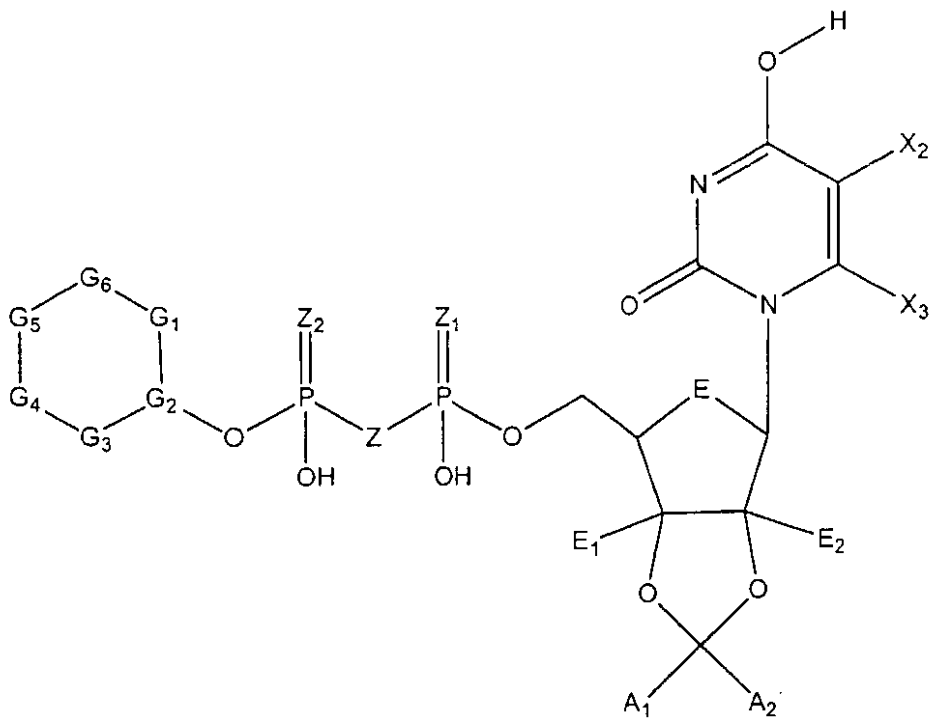
さらに但し、 $X_2 = X_3 = E_1 = E_2 = M_1 = M_2 = H$ 、 $Z = O$ または CH_2 、 $E = Y_1 = Y_2 = Z_1 = Z_2 = O$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_4 = G_5 = CH(OH)$ である場合には、式 I H のヘキソース環上の OJ_2 を含有する単位は CO_2H または CO_2Me であり得ない)の化合物。

【請求項 25】

式 I J :

【化 1 0】

式 I J



10

20

(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 -

40

50

(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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(産業上の利用分野)

本発明は、眼内圧を低下し、それにより高眼圧症および/または緑内障を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

緑内障は、通常は眼内圧 (IOP) の慢性上昇に関連した緩徐進行性の盲目性疾患である。十分に高く且つ持続性の眼内圧は、視神経および網膜の接合部での視神経円板への損傷を引き起こして、緑内障に特徴的な網膜神経節の退行変性および盲目を生じると考えられる。しかしながら IOP 上昇 (高眼圧症としても既知である) が緑内障を引き起こすメカニズムは、十分に理解されているわけではない。さらに緑内障に関連した典型的視野損失を有する患者の一部は、IOP レベルの異常上昇を示さない (低圧または正常圧緑内障)。

【0003】

緑内障は、開放角、閉鎖角または先天性緑内障として最初に分類され、さらに、一次および二次として分類されている。緑内障は、種々の薬理学的および外科的アプローチで治療される。緑内障が高眼圧に関連する場合には、薬理学的治療はアドレナリン作動性アゴニスト (エピネフリン、ジベベフリン、アプラクロニジン)、コリン作動性アゴニスト (ピロカルピン)、遮断薬 (ベタキソロール、レボブノロール、チモロール)、脱炭酸水素酵素阻害剤 (アセトゾラミド)、あるいはさらに近年では、プロスタグランジン類似体 (ラタノプロスト、ルミガンTM) ならびに - アドレナリン作動性アゴニスト (ブリモニジン) を包含する。これらの薬理学的アプローチは、毛様体による水性体液の産生を抑制することにより、あるいは小柱網を通じた水性体液流出を促すことにより、正常圧上体に IOP を回復させる手助けをする。先天性型の緑内障は療法にめったに応答せず、外科手術により一般的に治療される。狭角緑内障では、虹彩の括約筋の薬剤誘導性収縮の結果として、虹彩による遮断からシュレム管の小柱状間隙への進入をなくすことにより、水性流

出が増強される (Taylor, pp. 123-125, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th Ed, Eds., A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, and F. Murad, MacMillan Publishing Company, New York, (1985))。

【0004】

広角または慢性単性緑内障では、小柱への進入は物理的に塞がれない；小柱、小直径の孔の網目構造、それらの開存性損失。虹彩の括約筋および毛様体筋の収縮は、小柱網目構造の緊張および整列を増強して、網目構造を通してシュレム管への水性体液の吸収および流出を改善する (Watson, Br. J. Ophthalmol., 56: 145-318 (1972); Schwartz, N. Engl. J. Med., 290: 182-186 (1978); Kaufman, et al., *Handbook of Experimental Pharmacology*, 69: 149-192 (1984))。

10

【0005】

急性先天性 (狭角) 緑内障は、ほとんど常に医学的緊急事態であって、この場合、急性発作を制御するのに薬剤が不可欠であるが、しかし長期的管理は通常は主に外科的手術 (周辺または完全虹彩切除) を基礎にしている。それに反して、慢性単性 (広角) 緑内障は、漸進性潜伏性開始を示し、一般的に外科的改善を受入れ可能ではなく、そして眼内圧の制御は恒久的療法によっている。

【0006】

急性先天性緑内障は、40歳を超える患者における散瞳薬の軽率な使用により、あるいは瞳孔散大または眼内血管の充血を生じ得る種々の因子により突然引き起こされ得る。徴候および症候としては、顕著な眼の炎症、瞳孔半散大、重症疼痛および悪心が挙げられる。治療目的は、発作の持続期間中、眼内圧を正常レベルに低減することである。抗コリンエステラーゼ薬は、最大有効性のために副交感神経様作用薬とともに結膜囊中に滴注される。一般的に用いられる組合せは、フィゾスチグミンおよびサリチル酸塩 (0.5%) + 硝酸ピロカルピン (4%) の溶液から成る。補助療法としては、水性体液の分泌を低減するための炭酸脱水素酵素阻害薬、例えばアセトゾラミドの、あるいは眼内脱水を誘導するための浸透物質、例えばマンニトールまたはグリセリンの静脈内投与が挙げられる。

20

【0007】

慢性単性緑内障および二次緑内障の療法としては、以下のものが挙げられる：(1) プロスタグランジン類似体 (例えばキサラタン (商標)、ルミガン)；(2) α -アドレナリン作動性アンタゴニスト、例えばマレイン酸チモロール；(3) 交感神経様作用薬 (例えばエピネフリン、プリモニジン)；(4) コリン作動薬 (例えばピロカルピン、ヨウ化エコチオフェート)；ならびに(5) 炭酸脱水素酵素阻害薬 (例えばドルゾラミド (商標)) (Dain Rauscher Wessels, *Glaucoma in the 21st Century: New Ideas, Novel Treatments* (2001))。

30

【0008】

ラタノプロスト (キサラタン (商標)) は、水性体液ブドウ膜強膜流出を増大することによりIOPを低減すると考えられるプロスタノイドアンタゴニストである。ラタノプロストはイソプロピルエステルプロドラッグであり、角膜中でエステラーゼにより生物学的に活性な酸に加水分解される。キサラタン (商標) (0.005%) は、1日1回投薬のために処方され、0.5%チモロールの1日2回投薬と等しく有効であることが示されている。しかしながらキサラタン (商標) は、虹彩中の褐色顔料の量を増大することにより眼色を漸進的に変え得る。虹彩に及ぼす長期作用は未知である。眼瞼皮膚黒ずみも、キサラタン (商標) の使用に関連して報告されている。さらにキサラタン (商標) は、睫毛の長さ、厚み、色素沈着および数を漸次増大し得る。黄斑浮腫、例えば類嚢胞黄斑浮腫が、キサラタン (商標) による治療中に報告されている。これらの報告は、無水晶体患者において、裂開後水晶体嚢を有する偽水晶体患者において、または黄斑浮腫に関する既知の危険因子を有する患者において主に起こった (Ophthalmic PDR, 315-316 (2001))。

40

【0009】

α -アドレナリン作動性アンタゴニストは、局所溶液として1日2回投与され他場合、IOPを有効に低下する。低減のメカニズムは、毛様体により生成される水性体液の産生の

50

抑制による。局所チモロールは、抗コリンエステラーゼ薬より少ない副作用を生じる。しかしながらそれは、結膜の充血、焼けるような痛み、刺すような痛み、そして表在性の点状角膜炎を誘導し得る (Van Buskirk, *Ophthalmology*, 87: 447-450 (1980))。それは淚流量も低減して、ドライアイ症候群を引き起こし得る (Coakes, et al., *Br. J. Ophthalmol*, 65: 603-605 (1981))。 - 遮断薬のより重篤な副作用は心不全であり、したがってこのクラスのIOP低下薬は心臓肺疾患に適應されない。

【0010】

- アドレナリン作動性アゴニスト、例えばプリモニジンおよびアプラクロニジンは、水性体液の産生を低減することにより、ならびにブドウ膜強膜流出を強化することにより、IOPを制御する (Burke & Schwartz, *Survey of Ophthalmology*, 41: S9-S18 (1996))。局所眼用溶液は全身的に吸収され、口渇、目の充血、頭痛および異物感を生じ得る (Hoyng and van Beek, *Drugs*, 59: 411-434 (2000))。 10

【0011】

長期作用性抗コリンエステラーゼ薬の使用は、水晶体混濁および有害自律神経性作用を発症するというより大きな危険を伴う。強力な長期作用性抗コリンエステラーゼ薬 (例えばデメカリウム、エコチオフエートおよびイソフルオロフェート) を用いた6ヶ月またはそれ以上の治療は、白内障を発症する高い危険性を伴う (Axelsson, et al., *Acta Ophthalmol.* (Kbh.), 44: 421-429 (1966); de Roethth, *J.A.M.A.*, 195: 664-666 (1966); Shaffer, et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 62: 613-618 (1966))。白内障の発症は非処置適合年齢群において一般的であるが、しかしこのような環境下での水晶体混濁の発生率は50%に達し、その危険は、溶液の強度、点眼の頻度、療法の持続期間、および患者の年齢に比例して増大する (Laties, *Am. J. Ophthalmol.*, 68: 848-857 (1969); Kaufman, et al., pp. 149-192, in *Pharmacology of the Eye, Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 69, Ed. M.L. Sears, Springer-Verlag, Berlin, (1984))。 20

【0012】

抗コリンエステラーゼ薬の点眼後に起こり得る多種多様な眼性副作用は、頭痛、額痛、視朦、水晶体振顫、角膜周囲充血、うっ血性虹彩炎、種々のアレルギー反応、ならびに稀に、網膜剥離である。抗コリンエステラーゼ薬が高頻度間隔で結膜内に点眼されると、抗コリンエステラーゼおよびブチリル - コリンエステラーゼの抑制に起因する種々の前進作用を生じるのに十分な吸収が生じ得る。それゆえ、コリン作動性自律神経性機能は強化され、エステル結合を有する局所麻酔薬の作用の持続時間が延長され、そしてスクシニルコリン誘導性神経筋肉遮断が強化され、延長され得る。迷走神経活動亢進およびアレルギーを有する個体は、特に危険に曝されている。 30

【0013】

コリン作動性アゴニストおよびコリンエステラーゼ阻害剤は遠近調節を遮断するため、それらは、短時間の、通常は相対的に高用量の投与後の遠視覚の一過性鈍化を誘導する。コリン作動性アゴニストおよび抗コリンエステラーゼ薬の長期投与により、応答は、アセチルコリン受容体の数の減少のために減少する。

【0014】

長期作用性抗コリンエステラーゼ薬は、プロスタグランジン類似体、 - アドレナリン作動性アンタゴニスト、交感神経様アゴニストまたはその他の作用物質が緑内障を制御し得る場合は、推奨されない。 40

【0015】

炭酸脱水素酵素阻害薬は、水性体液の生成を抑制することにより、IOPを制御する。経口炭酸脱水素酵素阻害薬は顕著な全身性副作用を示すが、しかし新しい局所溶液ほど、より良好な副作用プロファイルを有する。局所ドルゾラミド (商標) に関連した高頻度副作用としては、例えば焼けるような痛みおよび刺すような痛み、苦味、表在性点状角膜炎、ならびにアレルギー反応が挙げられる (Hoyng and Beek, *Drugs*, 59: 411-434 (2000))。 50

【0016】

その他の新規の作用物質、例えば A₃ 亜型アデノシン受容体アンタゴニスト、カルモデュリンアンタゴニストおよび抗エストロゲン (W000/03741) ; ならびに眼内圧を低減するために、そのリン酸塩、糖または塩基において置換されるかまたは修飾され得るオリゴヌクレオチド (米国特許第 5,545,626 号) ; ならびに非芳香族アザ二環式環系により、任意に 2 個までのさらなる置換基により置換されるピラジン、ピリミジンおよびピリダジンの一クラス (米国特許第 5,219,849 号) が、緑内障の治療に関して評価された。

【0017】

種々の研究が、眼におけるプリン作動性受容体の存在を実証している。ウサギおよびヒト結膜細胞における P₂Y₂ 受容体の活性化は、ムチン分泌の増大に関連した (Jumblatt and Jumblatt, *Exp. Eye Res.*, 67 (3): 341-6 (1998))。P₂Y₂ 受容体アゴニスト、例えば ATP は、ムチン分泌を生じ、そして角膜の機械的刺激は、局所 ATP 放出の引き金となる (Jensen et al., poster presentation at American Academy of Optometry annual meeting, December, 1999, Seattle, WA)。眼の毛様体上皮細胞におけるプリン作動性受容体の研究は、ウシ色素上皮およびヒト非色素上皮の両方における、UTP に選択的に結合され、そしてホスホイノシチド加水分解の刺激に関連する P₂U プリン作動性受容体を実証した (Wax, et al., *Exp. Eye Res.*, 57: 89-95 (1993))。ATP は、ウシ角膜内皮細胞における (Crawford, et al., *Current Eye Res.*, 12(4): 303-311 (1993))、そしてヒトの目の毛様体上皮細胞における (Wax and Coca-Prados, *Investig. Ophthalmol. Vis. Science*, 30 (7): 1675-1679 (1989)) リン酸イノシトールの生成を有意に増大した。四リン酸二アデノシンは、ウサギにおける眼内圧を低下することが示されている (Peral, et al., *Investig. Ophthalmol. Vis. Science*, 41: S255 (2000))。、 - メチレンアデノシン三リン酸塩および、 - メチレンアデノシン三リン酸塩も、ウサギにおける眼内圧を低減することが示された (Pintor, et al., *Investig. Ophthalmol. Vis. Science*, 41: S255 (2000))。近年、ヌクレオチドピラノースエステル、例えばウリジン 5' - ジホスホ - D - グルコース (UDPG)、UDP - ガラクトース、UDP - グルクロン酸および UDP - N - アセチルグルコサミンに対して選択的である新規の G タンパク質結合受容体 (GPCR) が記載された (J.K. Chambers, et al., *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, p. 10767-10771 (2000))。この受容体は、P₂Y ファミリーの受容体とかなり高度の相同を共有し、中枢神経系 (CNS) において、ならびに末梢組織中で広範に発現される。受容体の特性化はそれが異なる組の天然ヌクレオチドピラノースエステルに対して 30 応答することを示したが、しかしこのような活性化の生理学的役割は未だ確定されていない。

【0018】

上記のように、緑内障を治療するために一般に用いられる作用物質は、例えば眼痛、眼色黒ずみ、頭痛、視野のぼやけ、または白内障発症といった副作用を生じ得る。緑内障の治療において安全且つ有効な作用物質の必要性が存在する。

【発明の開示】

【0019】

発明の要約

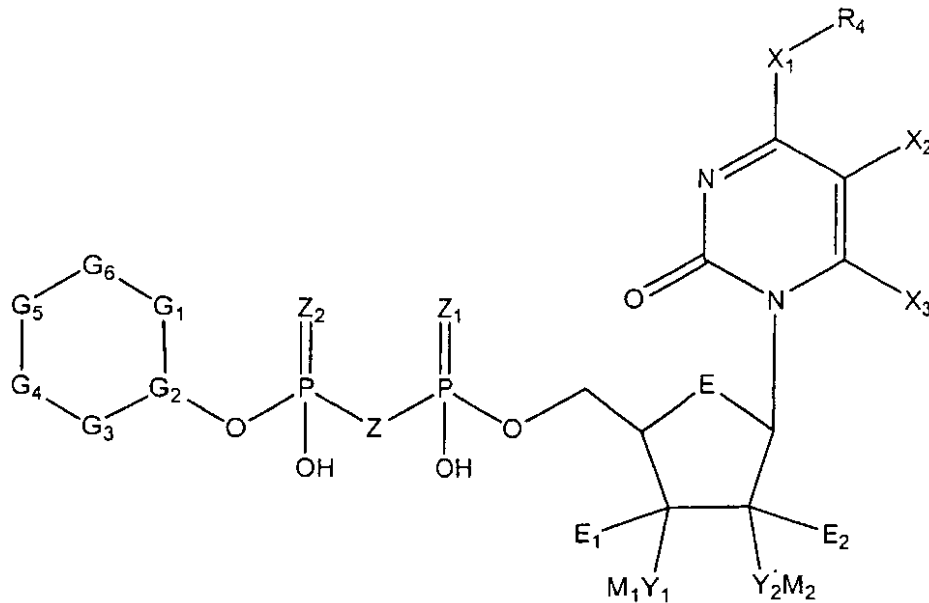
本発明は、眼内圧の低減方法に向けられる。本方法は、一般式 I の有効量のヌクレオシド 5' - ピロリン酸ピラノシドを含む製剤組成物を被験者に投与することを包含する。任意に本方法は、組成物の投与の前および / または後に被験者の眼内圧を測定するという付加的過程を包含する。本発明の方法は、高眼圧症または緑内障のような眼内圧上昇を伴う症状の治療または予防に有用である。

【0020】

本発明のために有用なヌクレオシド 5' - ピロリン酸ピラノシドおよび類似体は、一般式 I :

【化 1】

式 I



10

20

の化合物またはその製薬上許容可能な塩である。

【0021】

本発明の方法は、眼内圧を低減するために、単独で用いられ得る。本方法は、眼内圧を低減するという治療作用を強化するために、高眼圧症または緑内障を治療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一緒に用いられ得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

(本発明の詳細な説明)

本発明は、被験者における眼内圧の低減方法を、したがって眼内圧上昇に関連した障害の治療方法を提供する。本方法は、有効量のヌクレオシド5'-ピロリン酸ピラノシドまたは類似体を含む製剤組成物を被験者に投与することを包含する。任意に本方法は、組成物の投与の前および/または後に被験者の眼内圧を測定するという付加的過程を包含する。本発明の方法は、高眼圧症または緑内障のような眼内圧上昇に関連した症状の治療または予防に有用である。ヌクレオシド5'-ピロリン酸ピラノシドまたは類似体の有効量は、ヌクレオシド5'-ピロリン酸ピラノシド受容体(Gタンパク質結合受容体)と反応して、眼内圧の低減および/または緑内障の症候の改善をもたらす量である。

30

【0023】

本発明の方法は、2つの型：即ち狭角または急性先天性および広角または慢性単性緑内障から成る原発性緑内障の管理および/または治療のために有用である。本発明の方法は、二次緑内障の管理および/または治療のためにも有用である。

40

【0024】

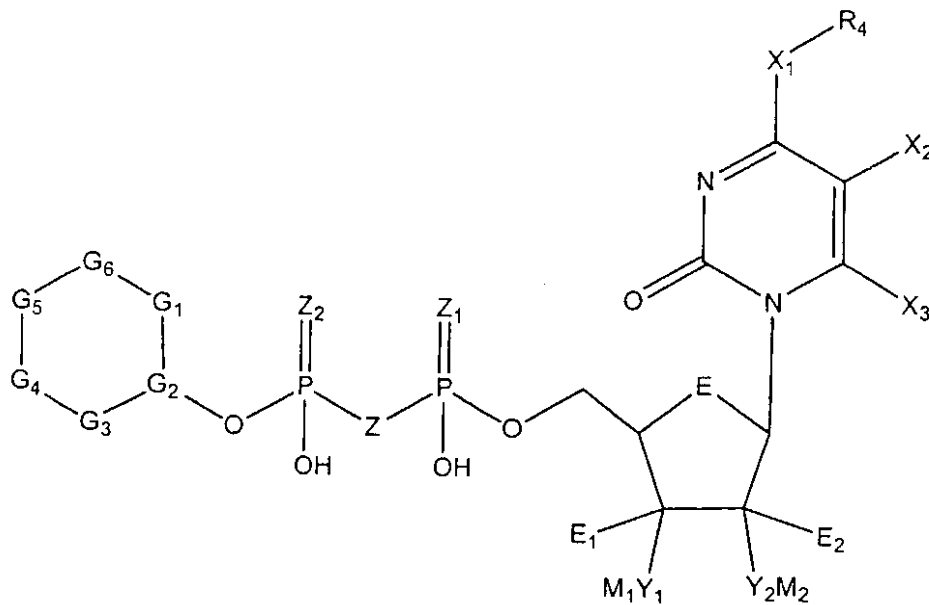
本発明に有用な化合物の説明

【0025】

本発明の方法に有用なヌクレオシド5'-ピロリン酸ピラノシドおよび類似体としては、以下の式Iの全ての化合物、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび互変異性体、あるいはその塩が挙げられる：

【化2】

式1



10

20

(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、アリール、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、アリール、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；

30

【0026】

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

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、アリールまたは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；

【0027】

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ールであり；

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、アリール、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、アリール、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ 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、アリール、 $C(O)R_2$ 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ール、 $C(O)R_2, C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

40

50

【0028】

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)；

10

【0029】

$E = O$ 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；

20

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；

【0030】

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、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

30

$A_2 = H$ 、 OA_3 、 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、アリアルアルキルまたはアリアルであり；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；

【0031】

$Z = O$ 、 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；

40

$Z_3 = H$ 、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；

$G_1 = O$ 、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 $G_1 -$

50

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；

【0032】

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；

【0033】

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

【0034】

$G_1 = CH(OJ_1)$ 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

【0035】

$G_1 = CH(OJ_1)$ 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；

【0036】

$T_2 = H, OT_3, CF_3$ 、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

10

20

30

40

50

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)。

【0037】

フラノシル - およびピラノシル部分は独立して、D - 配置またはL - 配置であり、D - 配置が各々の場合を選択される。Eが酸素である場合、フラノースは好ましくは - 配置であり、最も好ましくは - D - 配置である。

【0038】

概してアルキル基は1~8個の炭素原子を含み、直鎖または分枝鎖であり、不飽和を伴うこともあり、異種原子を有することもあり；

シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を含み、直鎖または分枝鎖であり、不飽和を伴うこともあり、異種原子を有することもあり；

アリールアルキル基は、アルキル部分に1~5個の炭素原子を含み、4~8個の炭素/環の一環式または多環式部分を有し、アリール部分に異種原子を有することもあり；

アリール基は、4~10個の炭素の環状部分を含み、異種原子を有することもあり；そしてこれらの基は任意に置換基を保有する。

【0039】

上記の基の上の置換基としては、ヒドロキシ、ニトロ、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル、チオアルキル、アルコキシ、カルボキシル、シアノ、アミノ、置換アミノ、トリフルオロメチル、フェニル、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい異種原子は、酸素、窒素およびイオウである。

【0040】

本発明の化合物の好ましい実施形態は以下のものである：

$G_1 = O$ であり、グリコシド結合 $G_2 - O$ が アノマーであるか；あるいは

$G_1 = O$ であり、グリコシド結合 $G_2 - O$ が アノマーであり、そしてピラノースがD - エナンチオマーであり；あるいは

$Z = NZ_3$ 、 CH_3 、 CHF 、 CF_2 、 CCl_2 、または $CHCl$ であり；あるいは

Z_1 および/または $Z_2 = S$ であり；あるいは

$Z = Z_1 = Z_2 = O$ であるか；あるいは

$G_1 = G_3 = G_5 = G_6 = CH(OJ_1)$ 、 $G_2 = CH$ および $G_4 = CH(OJ_5)$ (即ち $G_1 \sim G_6$ はイノシトールまたは誘導体を現す)であり；そして立体異性体は2 - 位置としてGを有するmyo - イノシトールのものであり；

$G_1 = G_3 = G_4 = G_5 = G_6 = OH$ および $G_2 = CH$ が最も好ましい。

【0041】

本発明の方法に有用な式Iの好ましい化合物としては、以下の実施形態も挙げられる：

$X_1 = O$ 、 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；

【0042】

$X_3 = H$ 、 CN 、 $C(O)OR_1$ であり；

$R = H$ 、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリールであり；

$Y_1 = O$ 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；

$Y_2 = O$ 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；

10

20

30

40

50

$A_1 = \text{H}$ 、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；

$A_2 = \text{H}$ 、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員の複素環であり；

【0043】

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

$M_1 Q (A_1) (A_2) M_2$ 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；

$Z = \text{O}$ 、 CH_2 、 CF_2 または 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；

10

$J_3 = \text{アルキル}$ 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 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ールアルキルであり；

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

【0044】

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

20

$Q_1 (T_1) (T_2)$ 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。

【0045】

本発明の方法に有用な式Iの化合物は；

$X_1 = \text{O}$ 、 NR 、 S であり；

$X_2 = \text{H}$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、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または5~7員の複素環であり；

$X_3 = \text{H}$ であり；

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

R_4 は、 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 $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ であり；

30

R_2 は 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；

【0046】

E_1 および E_2 は 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、 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 $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ であり；

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

40

$A_2 = \text{H}$ 、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；

$Z = \text{O}$ 、 CH_2 、 CF_2 または CCl_2 であり；

$G_1 = \text{O}$ または S であり；

$G_2 = \text{CH}$ であり；

【0047】

$G_3 = \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OJ}_1)$ 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；

$G_6 = \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{OJ}_1)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OJ}_1)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2(\text{NJ}_1\text{J}_7))$ または $\text{C}(\text{CO}_2\text{J}_2)$ であるが、但し $G_1 = \text{O}$ または S である場合には、 G_6

50

はCH(OH)と等しくはなく；そしてG₁～G₆環原子に結合される水素原子の数は最大8に限定され；

【0048】

J₂ = H、アルキル、アリアルアルキルまたはアリアルであり；

J₁ = H、アルキルまたはC(O)J₂、さらに好ましくはHまたはアルキルであり；

J₅ = H、アルキルまたはC(O)J₂であり；そして

J₇ = H、アルキルまたはC(O)J₂である。

あるいは本発明の方法に有用な化合物は、以下のものである：

(式中、X₁ = O、NRまたはSであり；

X₂ = H、F、ClまたはCF₃であり；

X₃ = HまたはC(O)OR₁であり；

R、R₁、R₂およびR₄は各々独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₄～C₁₀シクロアルキルまたはC₅～C₁₀アリアルであり；

10

【0049】

E = Oであり；

E₁およびE₂はHであり；

Y₁ = Y₂ = Oであり；

M₁およびM₂は、各々独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₄～C₁₀シクロアルキル、C₅～C₁₀アリアルまたはC(O)R₂であり；

Z = O、CH₂またはCCl₂であり；

Z₁およびZ₂はともにOであるかまたはともにSであり；

20

【0050】

G₁ = Oであり；

G₂ = CHであり；

G₃ = CH₂またはCH(OJ₁)であり；

G₄ = CH₂またはCH(OJ₅)であり；

G₅ = CH₂またはCH(OJ₁)であり；

G₆ = CH₂またはCH(CH₂OJ₁)であり；

J₁およびJ₂は、各々独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₄～C₁₀シクロアルキル、C₅～C₁₀アリアルまたはC(O)R₂である)。

30

【0051】

好ましいヘキソースラジカルは、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/またはこれらの基のエーテルおよびエステル誘導体である。さらに好ましいヘキソースラジカルは、グルコシル、デオキシグルコシル、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、D-my-イノシチルおよびD-デオキシ-myo-イノシチルエナンチオマー異性体である。好ましいエナンチオマー異性体は -D-ヘキソース誘導体である。

40

【0052】

好ましいフラノースラジカルは、リボシルおよび2-デオキシリボシルであり、最も好ましいエナンチオマー異性体は -D-リボシルおよび -D-2-デオキシリボシル誘導体である。

【0053】

本発明の方法に有用な特定の化合物としては、以下のものが挙げられる：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

50

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。

【0054】

本発明の方法に有用なその他の化合物としては、以下のものが挙げられる：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。

【0055】

本発明の方法に有用なさらなる化合物としては、以下のものが挙げられる：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。

【0056】

本発明の方法に有用なさらなる化合物としては、以下のものが挙げられる：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 - 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。

10

20

40

50

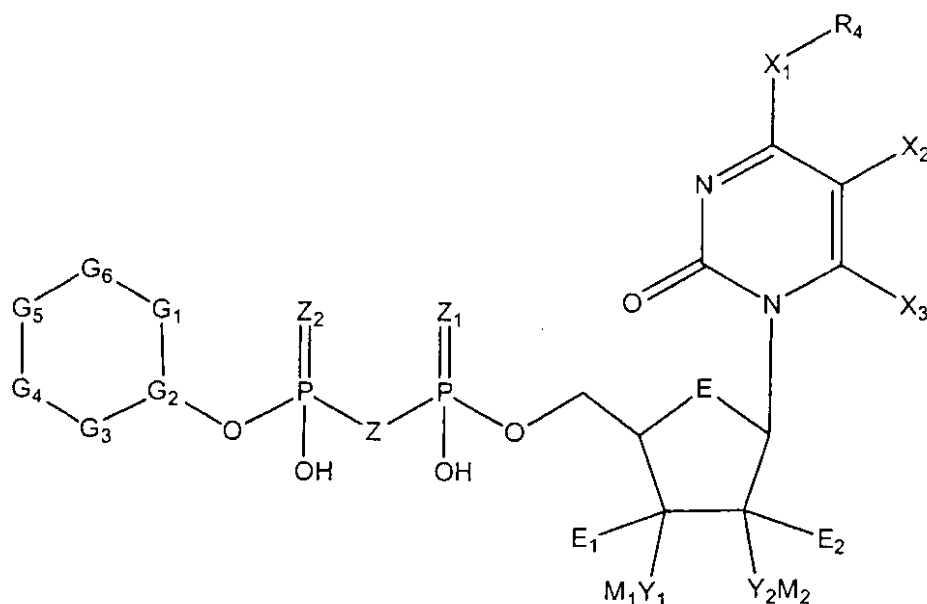
【0057】

新規の化合物の説明

本発明は、式 I A ~ I J で示される以下の新規の化合物および製薬上許容可能な担体中にこのような化合物を含む製剤組成物にも向けられる。

【化3】

式 I A



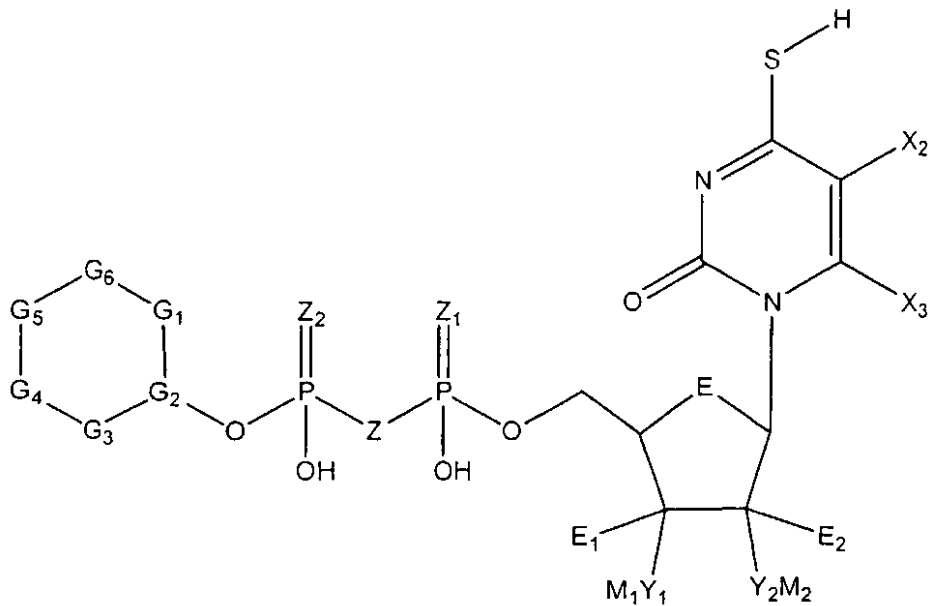
(式中、 R_4 = アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、5 ~ 7 員の複素環式環、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_3$ または $C(O)NR_1R_2$ であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 R 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5 \sim R_8$ 、 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)。
 【0058】
 【化4】

式I B



10

20

(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；

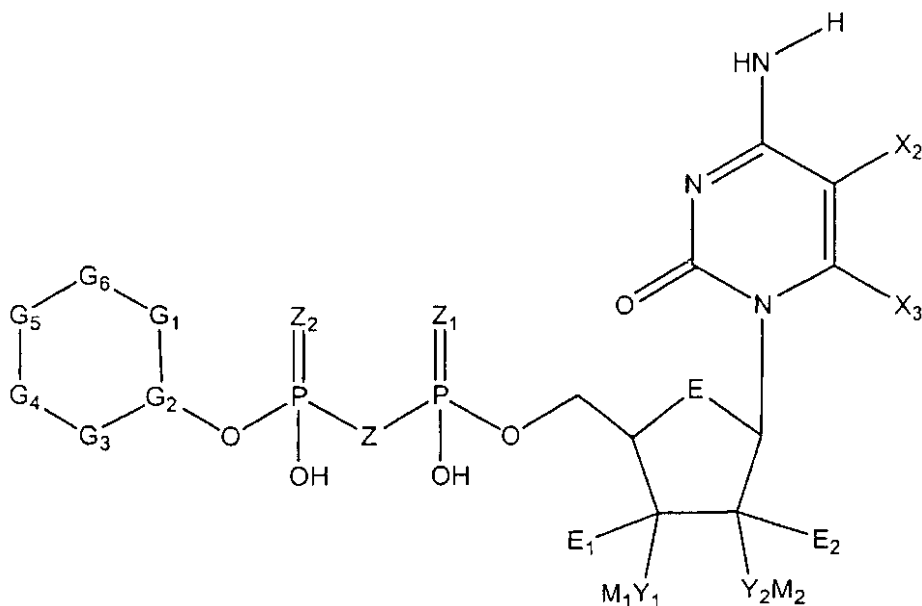
30

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)。

【0059】

【化5】

式IC



10

20

(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；

30

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；

【0060】

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；

40

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；

【0061】

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 $G_6 = CH(CH_2($

50

NH₂)) である場合には、X₂、X₃、M₁、M₂、J₁またはJ₅のうちの少なくとも1つがHではなく；

【0062】

さらに但し、E = Y₁ = Y₂ = Z = Z₁ = Z₂ = G₁ = O、E₁ = E₂ = H、G₂ = CH、G₃ = CH(OH)、G₄ = CH₂、G₅ = CH(OJ₁) および G₆ = CH(CH₃) である場合には、X₂、X₃、M₁、M₂のうちの少なくとも1つ、J₁基のうちの1つがHではなく；

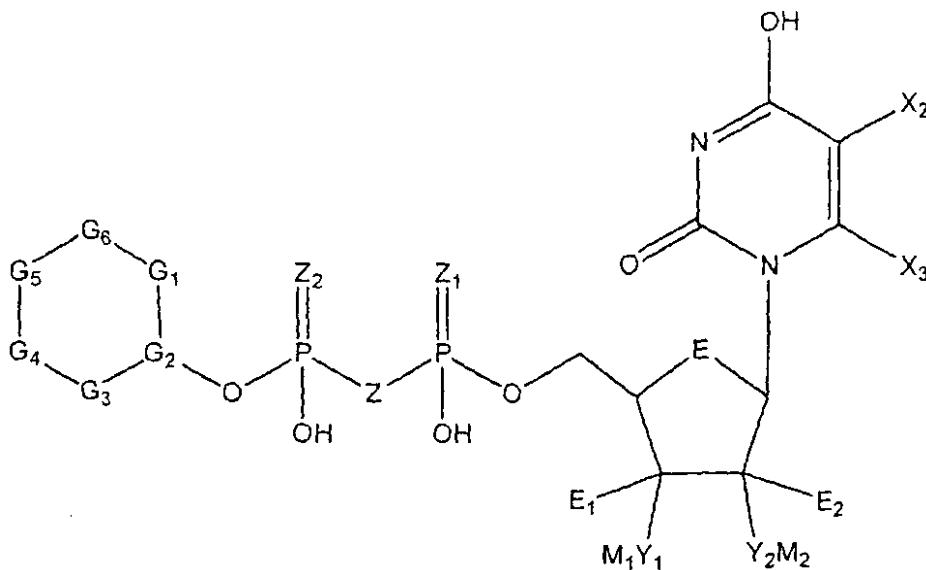
さらに但し、E = Y₁ = Y₂ = Z = Z₁ = Z₂ = G₁ = O、E₁ = E₂ = X₂ = X₃ = M₁ = M₂ = H、G₂ = CH、G₃ = CH(OH)、G₄ = CH(OH)、G₅ = CH(OH) である場合には、G₆はCH(CH₃)またはCH(CHF₂)ではなく；

さらに但し、E = Y₁ = Y₂ = Z = Z₁ = Z₂ = G₁ = O、E₁ = E₂ = H、G₂ = CH、G₃ = CH(OH)、G₅ = CH(OH) および G₆ = CH(CH₂OH) である場合には、G₄はCHFではない)。

【0063】

【化6】

式ID



(式中、X₃ = CN、OR₇、SR₇、NR₅R₈、CF₃、アルキル、シクロアルキル、C(O)R₂、C(O)OR₁、C(O)NR₁R₂、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；

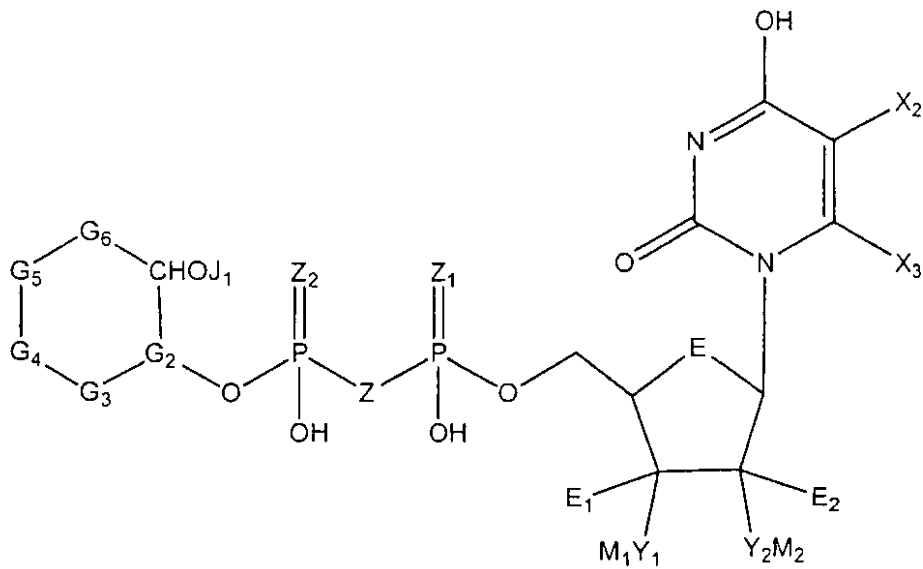
X₂、E、E₁、E₂、Y₁、Y₂、R₁~R₃、R₅~R₈、M₁~M₂、A₁~A₃、J₁~J₇、G₁~G₁₂、ZおよびZ₁~Z₃は、式Iで記載されたものと同じであるが；

但し、G₁~G₆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)。

【0064】

【化7】

式IE



10

20

(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；

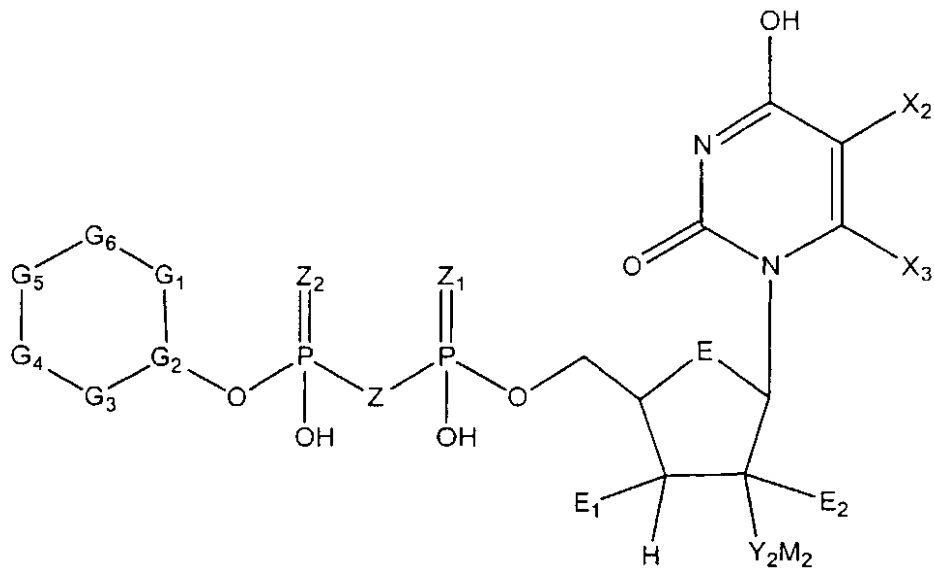
但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基（例えばヒドロキシ-、アルコキシ-またはアシルオキシ-）を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合される）。

【0065】

30

【化 8】

式 I F



10

20

(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；

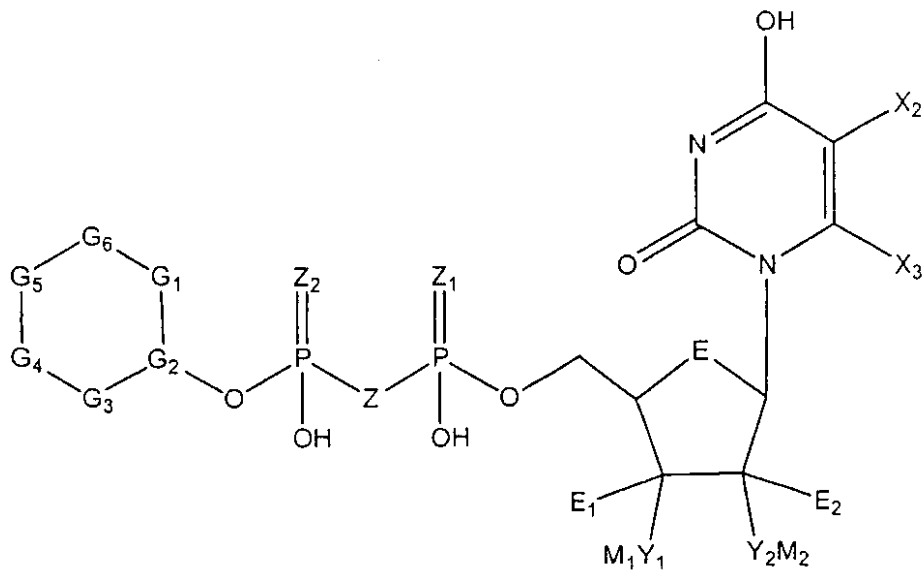
さらに但し、 $X_2 = CH_3$ 、 $X_3 = E_1 = E_2 = M_2 = H$ 、 $E = Y_2 = Z = Z_1 = Z_2 = G_1 = O$ 、 $G_2 = CH$ および $G_3 = G_4 = G_5 = CH(OH)$ である場合には、 G_6 は $CH(CH_3)$ または $CH(CH_2OH)$ ではない)。

【0066】

30

【化9】

式IG



10

20

(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；

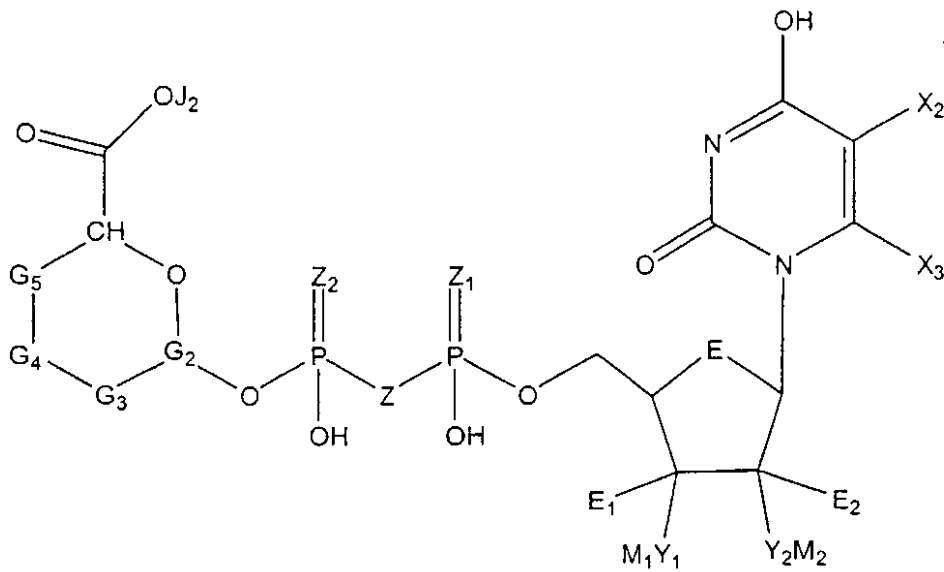
但し、 $G_1 \sim G_6$ 環原子により形成される環は、リン酸部分のほかに、それに結合される最小で2つの酸素原子含有置換基を有し、この場合、前記置換基は各々、置換基の前記酸素原子から前記環に直接結合される)。

30

【0067】

【化10】

式IH



10

20

(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；

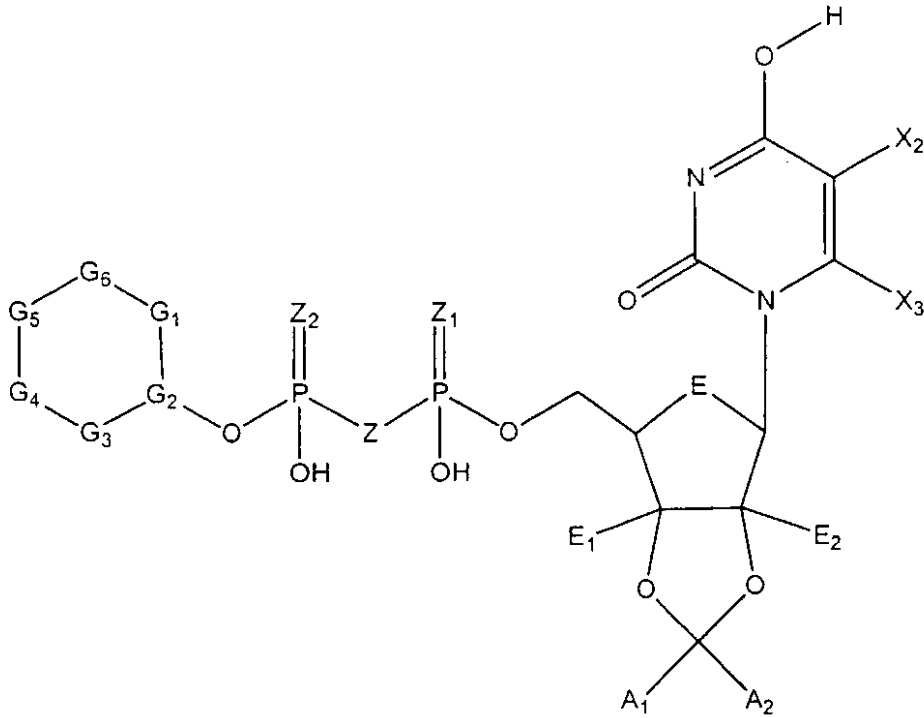
さらに但し、 $X_2 = X_3 = E_1 = E_2 = M_1 = M_2 = H$ 、 $Z = O$ または CH_2 、 $E = Y_1 = Y_2 = Z_1 = Z_2 = O$ 、 $G_2 = CH$ 、 $G_3 = G_4 = G_5 = CH(OH)$ である場合には、式IHのヘキソース環上の OJ_2 を含有する単位は CO_2H または CO_2Me であり得ない)。

30

【0068】

【化 1 1】

式 I J



10

20

30

40

50

(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；

【0069】

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。

【0070】

本発明の特定の新規の化合物としては、以下のものが挙げられる：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；

【0071】

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) とのグルコピラノシル エステル、(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。

【0072】

本発明は、上記リン酸誘導体の非毒性製薬上許容可能な塩も包含し、その例としては、例えば、アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩、あるいはアルカリ土類金属塩、例えばマグネシウムまたはカルシウム塩；あるいはアンモニウムまたは一、二、三または四アルキルアンモニウム塩、例えば NH_4^+ 、 NLH_3^+ 、 NL_2H_2^+ 、 NL_3H^+ または NL_4^+ (ここで、L は C_{1-4} アルキルである) 塩が挙げられるが、これらに限定されない。製薬上許容可能な塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的作用を付与しない塩である。好ましい対イオンは、一価イオン、例えばナトリウム、リチウムまたはカリウムである。

本発明は、上記の物質の混合物も包含する。

【0073】

化合物の製造方法

本発明の化合物は、周知の化学的手法を用いて当業者により便利に合成され得る。ヌクレオシド 5' - ピロリン酸ピラノース エステルは、商業的供給元から得られるし、あるいは化学文献中に見出される種々のリン酸化およびカップリング反応を用いて、適切なヌクレオシドおよびピラノースから合成され得る。多数の異なるヌクレオシド、ヌクレオチド、ピラノース誘導体およびイノシトールは市販されており、これらの手法のための出発物質として用いられ得る。

【0074】

ヌクレオシド 5' - ピロリン酸ピラノース エステルは、カップリング剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (これらに限定されない) を用いたヌクレオシド - リン酸塩の活性化と、その後の 1 - リン酸ピラノースとの縮合により調製される。あるいは 1 - プロモピラノースは、ヌクレオシド 5' - ピロリン酸の銀塩と結合される。いくつかの場合に有用である別の代替物は、ウリジン 5' - ジホスホグルコースピロホスファターゼのような酵素、ならびに適切なピラニルホスフェートおよび三リン酸ヌクレオチド前駆体の使用である (Simon, et al., J. Org. Chem., 55

: 1834-1841 (1990))。

【0075】

本発明の化合物は、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ピラノースまたはイノシトール単位のレベルでの誘導または置換と、その後の上記のようなリン酸化および縮合により調製される；反応は、代替的には、予備生成ヌクレオチド5'-ピロリン酸ピラノース類似体で直接的に実行され得る。

【0076】

式Iにおいて、 Y_1M_1 、 Y_2M_2 、 G_2 、 G_3 、 G_4 および G_5 での置換基は一般に、アルコール、エーテル、エステル、アミド、カルバメート、カルボネートまたはアセタルであるが、これらに限定されない。置換基は、以下のように導入され得る：

エーテルは、ヌクレオシド中のフラノースのヒドロキシル基またはピラノースのヒドロキシル基を、適切な溶媒中で適切な塩基の存在下で、アルキル化剤と反応させることにより調製される。

【0077】

エステルは、有機または無機塩基の存在下で、ヌクレオシドまたはヌクレオチド中のフラノースのヒドロキシル基あるいはピラノースのヒドロキシル基を、活性化形態の適切な有機酸、例えば酸ハロゲン化物または酸無水物と反応させることにより、容易に調製され得る。代替的には、適切なカップリング試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1,1'-カルボニルジイミダゾールを用いて、有機酸を活性化して、同様の結果を達成する。

【0078】

アミドは、有機または無機塩基の存在下で、ヌクレオシドまたはヌクレオチドのアミノ基あるいはアミノピラノース類似体のアミノ基を、活性化形態の適切な有機酸、例えば酸ハロゲン化物または酸無水物と反応させることにより、容易に調製され得る。代替的には、適切なカップリング試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1,1'-カルボニルジイミダゾールを用いて、有機酸を活性化して、同様の結果を達成する。

【0079】

カルバメートは、不活性溶媒中で、ヌクレオシドまたはヌクレオチド中のフラノースのヒドロキシル基あるいはピラノースのヒドロキシル基と、多数の市販のイソシアネートのいずれかとの反応により、調製される。代替的には、所望のイソシアネートが商業的供給元から入手可能でない場合、それは、ホスゲンまたは化学的等価物の使用により、対応するアミンから調製され得る。

【0080】

カルボネートは、有機または無機塩基の存在下で、ヌクレオシドまたはヌクレオチド中のフラノースのヒドロキシル基あるいはピラノースのヒドロキシル基を、適切なハロホルメートと反応させることにより合成される。

【0081】

ヌクレオシドは、リン酸トリメチル中でオキシ塩化リンを用いてヌクレオチドーリン酸塩に転化される。加水分解およびワークアップ、その後のクロマトグラフィー精製は、対応するーリン酸塩誘導体を生じる。ーリン酸塩はさらに、文献手法を用いて二リン酸塩を生じるために修飾され得る。

【0082】

ヌクレオシドは、代替的には、リン酸トリメチル中で塩化ピロホスホリルを用いてヌクレオチド二リン酸塩に転化される。加水分解およびワークアップ、その後のクロマトグラフィー精製は、対応する二リン酸塩誘導体を生じる。代替的には、ピロリン酸塩、イミド二リン酸塩またはメチレン-二リン酸塩単位は、適切な溶媒、例えばジメチルスルホキシド中での上記の酸のうちの1つのトリブチルアンモニウム塩と適切なヌクレオシド5'-トシレート、-メシレート、-ヨウ化物または-臭化物との反応によりヌクレオシドと結合される。ワークアップとその後のクロマトグラフィー精製は、対応する二リン酸塩、イミド二リン酸塩またはメチレン-二リン酸塩誘導体を生じる。

10

20

30

40

50

【0083】

ピラノース誘導体は、プロモーター、例えば銀リン酸塩との反応と、その後の加水分解、ワークアップおよびクロマトグラフィーにより、対応するピラノース1-臭化物またはその他の活性化ピラノシドを介して、ピラノース1-リン酸塩に転化される。

【0084】

式Iにおいて、 Y_1M_1 および Y_2M_2 での置換基は任意に一緒になって、アセタル、ケタルまたはオルトエステルを形成する。同様に、ビシナル-またはホモビシナルヒドロキシル基は、式I中の $G_1 \sim G_6$ 環上に存在する場合、任意に一緒になって、アセタル、ケタルまたはオルトエステルを形成する。アセタルおよびケタルは、酸触媒の存在下で、フラノース、ピラノース、イノシトール、適切なヌクレオシドまたは適切なヌクレオチド誘導体上のビシナルヒドロキシル基と、それぞれ無水物またはケトン、あるいはそれらの化学的等価物との反応により調製される。

10

【0085】

同様に環状オルトエステルは、酸の存在下で、フラノース、ピラノース、イノシトール、適切なヌクレオシドまたは適切なヌクレオチド誘導体のビシナルヒドロキシル基と、非環状オルトエステルとの反応により調製される。

【0086】

誘導されるヌクレオシドまたはヌクレオチドが4-アミノ官能基を含有するピリミジンである場合、それは、フラノース環の2'-または3'-ヒドロキシルの刈る場メートに関して上気されたのと同様に、イソシアネートを用いた処理によりそれぞれの尿素に転化される。アミノ基とイソシアネートとの反応は、反応の化学量論の適切な操作により、フラノースのヒドロキシル基の存在下で実行され得る、ということが判明した。

20

【0087】

上記の誘導化反応の多くは、予備生成ヌクレオシド5'-ピロリン酸ピラノースエステルに関して実行され、これは多数の生成物を生じる。相対生成物比は、反応化学量論に、ならびに多数の反応基が存在するか否かによっている。多数の生成物が得られる場合、これらは、分離用逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の使用により分離される。特に有益なのは、C18またはフェニル逆相カラムを、酢酸アンモニウム緩衝液で出発してメタノールで終わる勾配とともに用いることである。緩衝液の使用は、ヌクレオチドの安定性および溶離産物のピーク形状の改良を提供し、そしてメタノールの使用はカラムからのこれらの親油性化合物の有効な脱着を可能にする。さらに酢酸アンモニウム緩衝溶液を、メタノールとともに用いると、揮発性塩の蒸発および凍結乾燥後にクロマトグラフィー処理生成物を単離させ得る。

30

【0088】

多数の生成物の分離がHPLCによりなされ得る場合、一連の反応からの所望の生成物の収率を増大するための別の戦略は、ヌクレオシド-、ヌクレオチド-および/またはピラノース出発物質中に保護基を先ず導入することである。この戦略は、その後の試薬との反応に利用可能な単一反応官能基を有する物質を生じる。保護基は、予備生成ヌクレオシド5'-ピロリン酸ピラノースエステル上に導入されるか、あるいはヌクレオシド、ヌクレオチドモノホスフェート、ピラノースおよび/またはピラノースホスフェート上で実行される。これらの物質は、クロマトグラフィーまたはその他の手段により精製される。さらなる機能付与と、その後の脱保護化は、選択的機能化生成物をもたらす。この新規の物質は、さらなる縮合反応に用いられるか、あるいはその一連の反応で所望された最終生成物であり得る。

40

【0089】

本発明に包含される化合物を生成するために用いられる出発物質および付加的過程は変更され得る、と当業者は認識する。いくつかの場合、ある種の反応性官能基の保護は、上記の転換のいくつかを達成するために選択される。概してこのような保護基合成の必要性ならびにこのような基を結合および除去するために必要な条件は、有機合成の技術分野における熟練者には明らかである。

50

【0090】

投与方法

本明細書中に開示された活性化合物は、任意の適切な手段により患者の眼に投与されるが、しかし好ましくは滴下剤、噴霧剤またはゲルの形態で活性化合物の液体またはゲル懸濁液を投与することにより投与される。あるいは活性化合物は、リポソームを介して眼に適用される。さらに活性化合物は、ポンプ・カテーテル系により涙液膜中に注入され得る。本発明の別の実施形態は、連続的または選択的放出用具、例えば膜、例えばOcuser^T_Mシステム (Alza Corp., Palo Alto, CA) に用いられるもの(これに限定されない)に含入された活性化合物を包含する。付加的実施形態として、活性化合物は、眼の上に置かれるコンタクトレンズ内に含入され、それに保有され、あるいはそれに結合され得る。本発明の別の実施形態は、眼の表面に適用される液体噴霧剤内に含入される活性化合物を包含する。本発明の別の実施形態は、眼の組織、例えば結膜下、強膜下への直接的注射、または硝子体内注射、あるいは眼の表面への注入を包含する。

10

【0091】

局所溶液に含まれる活性化合物の量は、眼内圧を低減するために、約 $10^{-7} \sim 10^{-1}$ モル/リットル、好ましくは約 $10^{-6} \sim 10^{-2}$ モル/リットル、さらに好ましくは約 $10^{-4} \sim 10^{-2}$ モル/リットル被験者の眼の表面の活性化合物の溶解濃度を達成するのに十分な量である。

【0092】

活性化合物を含有する局所溶液は、当業者が慣用的判定基準を用いて選択し得るような、生理学的適合性ビヒクルも含有し得る。ビヒクルは、既知の眼用ビヒクルから選択され、その例としては、生理食塩溶液、水ポリエーテル、例えばポリエチレングリコール、ポリビニル、例えばポリビニルアルコールおよびポビドン、セルロース誘導体、例えば鉱油および白色ワセリン、動物脂肪、例えばラノリン、アクリル酸のポリマー、例えばカルボキシポリメチレンゲル、植物脂肪、例えば落花生油、ならびに多糖、例えばデキストラン、およびグリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸ナトリウム、ならびに塩、例えば塩化ナトリウムおよび塩化カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0093】

上記の投与の局所的方法のほかに、本発明の活性化合物を全身的に投与する種々の方法がある。このような手段の1つは、被験者が吸入する活性化合物から成る吸入可能粒子のエーロゾル懸濁液を包含する。活性化合物は、肺を介して血流中に吸収され、その後、薬学的有効量で眼の組織に接触する。吸入可能粒子は液体または固体であり、粒子サイズは吸入時に口および喉頭を通過するのに十分小さい；概して粒子は約 $1 \sim 10 \mu$ の範囲であるが、しかしさらに好ましくは $1 \sim 5 \mu$ のサイズが吸入可能であると考えられる。

30

【0094】

被験者の眼に活性化合物を全身投与する別の手段は、液体処方物の点眼液または眼用溶液または点鼻液、あるいは被験者が吸入する吸入可能粒子の鼻噴霧剤の形態で液体/液体懸濁液を投与することを包含する。鼻噴霧剤あるいは点鼻液または点眼液を製造するための活性化合物の液体製剤組成物は、当業者に既知の技法により、適切なビヒクル、例えば滅菌発熱物質無含有水または滅菌生理食塩水と活性化合物を組合せることにより調製され得る。

40

【0095】

活性化合物の全身投与のその他の手段は経口投与を包含し、この場合、活性化合物を含有する製剤組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬質または軟質カプセル、あるいはシロップまたはエリキシルの形態である。経口使用を意図された組成物は、製剤組成物の製造に関して当業界で既知の任意の方法に従って調製され、このような組成物は、薬学的に洗練された且つ口に合う調製物を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1つまたは複数の作用物質を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の製薬上許容可能な賦形剤との混和物中に活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例

50

例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、セラチンまたはアラビアゴム；ならびに滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、被覆されないか、あるいは消化管中での崩壊および吸収を遅延し、それにより長期間に亘って持続性作用を提供するために、既知の技法により被覆される。例えば時間遅延物質、例えば一リン酸グリセリルまたは二リン酸グリセリルが用いられ得る。経口使用のための処方物は、活性成分は不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分が水または油媒質、例えば落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合される軟質カプセルとして提供される。

10

【0096】

被験者の眼への活性化合物の全身投与の付加的手段は、治療的有効量の化合物が全身性吸収および循環により眼に到達するよう、座薬形態の活性化合物を包含する。

活性化合物の全身投与のさらなる手段は、ゲル、クリームまたは液体懸濁液形態の治療的有効量の活性化合物の直接手術中滴注を包含する。

【0097】

本発明の方法は任意に、眼内圧を低減し、したがって異なる型の緑内障を治療および管理するために用いられる治療薬および補助薬の作用を強化するために一般的に用いられるその他の治療薬および補助薬とともに用いられる。狭角または急性先天性緑内障を治療するために用いられる治療薬としては、例えばサリチル酸フィソスチグミンおよび硝酸ピロカルピンが挙げられる。狭角緑内障の管理に用いられる補助療法としては、例えば水性体液の分泌を低減するための脱炭酸水素酵素阻害剤、例えばアセトゾラミドの、あるいは眼内脱水を誘導するための浸透物質、例えばマンニトールまたはグリセリンの静脈内投与が挙げられる。広角または慢性単性緑内障および二次緑内障を管理するために用いられる治療薬としては、例えばプロスタグランジン類似体、例えばキサラタン（商標）およびルミガン（商標）；
- アドレナリン作動性アンタゴニスト、例えばマレイン酸チモロール；
- アドレナリン作動性アゴニスト、例えばプリモニジンおよびアプラクロニジン、コリン作動薬、例えばピロカルピン、ならびに炭酸脱水素酵素阻害薬、例えばドルゾラミド（商標）が挙げられる。

20

【0098】

いくつかの治療薬が標的応答を生じるためのレベルを達成するには高用量が必要とされ得る；このような高用量はしばしば、より高頻度の用量関連副作用を引き起こす。したがって本発明の化合物と緑内障を治療するために一般に用いられる作用物質との併用は、相対的に低用量のこのような作用物質の使用を可能にして、このような治療薬の長期投与に関連したより低頻度の副作用をもたらす。したがって本発明における化合物の別の利点は、長期作用性抗コリンエステラーゼ薬、例えばデメカリウム、エコチオフェートおよびイソフルロフェートによる白内障の発症といったような緑内障を治療するために用いられる薬剤の副作用を低減することである。

30

【0099】

以下の実施例により本発明をさらに説明するが、しかしそれらは底に記載された特定の手法に本発明の範囲を限定するよう意図されない。

40

【実施例】

【0100】

実施例

実施例1．眼内圧に及ぼすウリジン5'-ジホスフェート-D-グルコースの作用
眼内圧(IOP)に及ぼすウリジン5'-ジホスフェート-D-グルコース(UDP
PG)の作用を、ニュージーランドシロウサギで査定した。

【0101】

眼内圧測定：TONOPEN接触眼圧計(MENTOR, USA)を用いて、IOPを測定した。
10 μlの作用物質を角膜に局所的に片側に適用し、一方、反対側の眼には同一容量の生

50

理食塩水を施した。角膜を麻酔して、眼圧計の使用に伴う任意の不快を回避した。作用物質の適用前に2回の測定を行なった。

【0102】

薬理的試験：0.9%生理食塩水中に1.0 mMの濃度で化合物を調製し、そして適用後 - 0.5、0、0.5時間ならびに9時間まで眼内圧を測定した。

【0103】

ウサギIOPに及ぼすUDPGの作用：UDPGは、IOPにおける時間依存性低減を生じた。これは0.5時間から5時間まで最大で、26%の低減を示した（ $n=4$ ）（図1）。UDPGによるウサギにおける眼内圧のこの低下は、高眼圧症および緑内障を治療するためのウリジン5'-ジホスフェート-D-グルコースの有用性を実証する。

10

【0104】

本発明、ならびにその製造および使用の方法および過程を、それが関連する技術分野における任意の熟練者が同一物を製造しそして使用し得るような十分な、明白な、簡潔且つ的確な用語でここに記載する。上記は本発明の好ましい実施形態を説明するものであり、そして特許請求の範囲に記述されたような本発明の範囲を逸脱しない限り、修正がそこになされ得る、と理解されるべきである。本発明に関する対象物を特に指摘し、明瞭に特許請求するために、以下の特許請求の範囲で本明細書を締めくくる。

【図面の簡単な説明】

【0105】

【図1】 図1は、ウリジン5'-ジホスホ-D-グルコース（UDPG）によるニューージーランドシロウサギにおける眼内圧の低減を示す。

20

【図1】

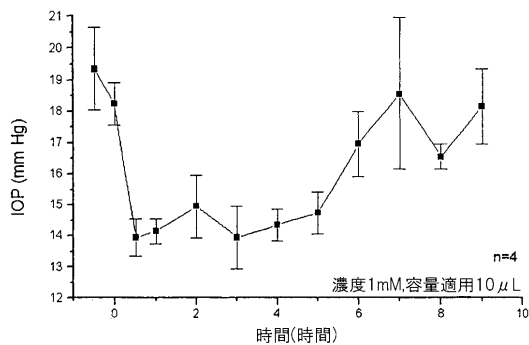


Figure 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/06685
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 31/70 US CL : 514/49,51,52 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/49,51,52 ; 544/122		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WAX et al. Purinergic REceptors in Ocular Ciliary Epithelial Cells. Exp. Eye Research. 1993, Vol. 57, pages 89-95, entire document.	1-26
Y	U.S. 5,545,626 A (STEIN et al) 13 August 1996 (13.08.1996), entire document.	1-26
A	WO 97/03084 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS, INC.) 30 January 1997 (30.01.1997)(abstract supplied only- voluminous reference).	1-18
A	CHAMBERS et al. G-Protein Coupled Receptor for UDP-glucose. J. Biological Chemistry. 14 April 2000, Vol. 275, No. 15, pages 10767-69.	1-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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
"B"	earlier application or patent 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 30 June 2003 (30.06.2003)	Date of mailing of the international search report 27 SEP 2004	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Howard V Owens</i> Howard V Owens Telephone No. 571-272-1600	

フロントページの続き

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

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ボイアー, ホセ エル.

アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27156, チャペル ヒル, オータム レーン 103

(72)発明者 イエルサ, ベンジャミン アール.

アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27607, ローリー, パーナムウッド ロード 311
9

(72)発明者 プルード, ロバート ジュニア

アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27516, チャペルヒル, ヒルスプリング レーン 1
02

(72)発明者 ブラウン, エドワード ジー.

アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27502, アペックス, グレンモア ロード 302

(72)発明者 ダグラス, ジェームズ ジー.ザ サード

アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27502, アペックス, サウス メーソン ストリート
211

Fターム(参考) 4C057 LL10 LL18 LL19

4C086 AA01 AA02 EA17 MA01 MA58 ZA33 ZC78